HISTIOZYTOM UND DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

EINE MULTIVARIATE ANALYSE DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHER KRITERIEN

Herbert Betz

Diss
München
1984

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Otto Braun-Falco

HISTIOZYTOM UND DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS - EINE MULTIVARIATE ANALYSE DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHER KRITERIEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Herbert BETZ

aus

Augsburg

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Herr Prof. Dr. med. Chr. Schmoeckel
Mitberichterstatter:	Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco
Dekan:	Herr Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

VORWORT

Die vorliegende Promotionsarbeit mit dem Thema "Histiozytom und Dermatofibrosarcoma protuberans - eine multivariate Analyse differentialdiagnostischer Kriterien" besteht in einer Synthese von zwei grundverschiedenen Verfahren: der histologischen Beurteilung einerseits und deren statistischer Auswertung andererseits. Wer diese Arbeit bewerten soll, verfällt deswegen vermutlich leicht in grundsätzliche Einwände. Erstens ist die Subjektivität histologischer Beurteilung nie ganz auszuräumen. Zweitens ist das Gebiet statistischer Verfahren so komplex und irrtumsträchtig, daß man leicht versucht ist, sich hier auf starre Grundsätze oder gar Ablehnung zurückzuziehen. Die Folge ist dann die Forderung nach immer genaueren Definitionen oder Begründungen oder die Forderung anderer, vermeintlich einsichtigerer statistischer Methoden. Deshalb möchte ich den Leser vor seiner kritischen Betrachtung dieser Arbeit ersuchen, zu erwägen, ob die Verfahren und zusammengetragenen Indizien nicht zur Begründung der daraus gezogenen Schlußfolgerung ausreichen, und weniger danach zu suchen, ob man noch höhere Anforderungen stellen könnte, die eventuell nur Ausdruck eines unbestimmten Mißtrauens sind und grundsätzlich wenig verändern würden. Damit das möglich ist, habe ich mich bemüht, nicht nur die Ergebnisse, sondern ebenso das histologische und das statistische Verfahren möglichst komplett darzustellen.

Ich möchte mich sehr herzlich bedanken bei Herrn Prof. Dr. Christian Schmoeckel, der stets Zeit und Anregungen für die Betreuung meiner Arbeit fand, sowie bei vielen Mitgliedern der dermatologischen Universitätsklinik München (Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. Otto Braun-Falco) für die immer freundliche Zurverfügungstellung des Materials. Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern des "Instituts für Statistik und Biomathematik" in München-Großhadern,

besonders Herrn Dipl. math. Peter Dirschedl für die wesentliche und zeitaufwendige Hilfe bei der Vereinigung statistischer und medizinischer Fakten, sowie Herrn Kampe und Frl. Büttner.

Augsburg, den 9. April 1984 cand. med. Herbert Betz

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
	Vorwort	3
1	ALLGEMEINES	
1.1	Übersicht der dermalen Bindegewebstumoren	7
1.2	Histiozytom und Dermatofibrosarcoma protuberans unter den dermalen Weichteiltumoren	16
1.3	Histiozytom versus Dermatofibrosarcoma protuberans - Arbeitshypothesen aus der Literatur	18
1.4	Kasuistik	22
1.5	Ziele dieser Arbeit	25
1.6	Definition der Tumorkollektive	26
1.7	Erklärung statistischer Begriffe	28
2	UNTERSUCHUNGEN	
2.1	Patienten und Methoden	31
2.2.1	Ergebnisse der univariaten Analyse	35
2.2.2	Die multivariate Diskriminanzanalyse	39
2.2.3	Die Rezidive des Dermatofibrosarcoma protuberans	43
2.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
3	DISKUSSION	
3.1	Statistische Methoden und ihre Problematik	49
3.2	Abhängigkeit der Rate korrekter Vorhersagen von der Prävalenz	53
3.3	Diskussion der Ergebnisse	55
4	ZUSAMMENFASSUNG	59
5	ABBILDUNGEN	61
6	LITERATUR	66

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0026

1 ALLGEMEINES

1.1 ÜBERSICHT DER DERMALEN BINDEGEWEBSTUMOREN

In der Dermato-Pathologie ist die Differentialdiagnose von Bindegewebstumoren untereinander ein Spezialgebiet, über das erst in jüngster Zeit die Zahl der Veröffentlichungen etwas zunimmt. Die Komplexizität des Gebietes ist mit bedingt durch eine Vielzahl sehr seltener Entitäten. Mangels therapeutischer Entscheidungsmöglichkeiten scheint es aber oft nicht der Mühe wert, sich frappant ähnelnde Tumoren gleicher Benignität gegeneinander abzugrenzen. Weniger die Frage nach der praktischen Konsequenz als vielmehr die wissenschaftliche Frage nach Ursache und Herkunft des Tumors könnten eine solche Methode rechtfertigen. Entsprechend unterteilen die meisten Diagnose-Schemata, so etwa das Schema der WHO (33), die Bindegewebstumoren nach ihrer Herkunft. In der Pathologie der Haut speziell gibt es aber vermehrt Bindegewerbstumoren, denen man nicht direkt ansieht, welcher Struktur sie entstammen. Ihre Histogenese ist umstritten. Deshalb ist es besser, hier ein anderes Prinzip zur Einteilung zu verwenden. Als solches hat sich auch im Zeitalter immer neuer Techniken wegen seiner Konstantheit die Beschreibung der Morphologie bewährt. In Tabelle 1 und 3 wird deshalb der Versuch gemacht, ein Einteilungsschema nach der histologischen Morphologie aufzuzeigen.

Zuvor ist es aber zweckmäßig, sich klar zu werden, daß dermale Weichteiltumoren in verschiedenem Zusammenhang auftreten können. Man kann unterscheiden

- offensichtlich durch TRAUMA (exogen) bedingte Tumoren: Keloid, Neurom, Strahlensarkom und -pseudosarkom, Fremdkörpergranulom u. a.
- SYNDROME, d. h. meist multiple dermale Tumoren, oft mit extradermalen Veränderungen (Stoffwechsel, Blutbild, Organe) oder familiärem Auftreten: Gardner Syndrom, Neurofibromatose Recklinghausen, Buschke-Ollendorf-Syndrom, histiozytische Syndrome (Tabelle bei (10), z. B. Histiocytosis X, eruptives Histiozytom), Lymphome u. a.

- SOLITÄRE NEOPLASIEN mit Beteiligung der Dermis (ohne systemische Veränderungen oder familiäres Auftreten)

Nur die letzte Gruppe wird in Tabelle 1 und 3 erfaßt. Die solitären Bindegewebstumoren werden in vier Gruppen unterteilt: rein fibroblastische, fibrohistiozytäre, melanozytäre und Tumoren spezifischer Struktur. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal besonders der fibrohistiozytären Tumorgruppe sind dabei die Zytoplasmavakuolen. Es sei aber daran erinnert, daß Zytoplasmavakuolen nicht nur bei ihr vorkommen. Auch Myome, Endotheliome, Neurilemmome und andere weisen Zytoplasmavakuolen auf. Auf ihre nähere Differenzierung mittels Spezialfärbungen (Beispiel: Glykogenvakuolen im Rhabdomyom) sei verwiesen, worauf aber in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden kann.

Fibrohistiozytäre Tumoren sind dagegen meist arm an Kernvakuolen (und -pseudovakuolen), die bei epidermalen Nävi und vielen Tumoren spezifischer Struktur häufig auftreten (Beispiel: "Lochkern" des Neurilemmoms) (3). Sie stellen so ein weiteres, erfahrungsgemäß allerdings untergeordnetes Unterscheidungskriterium dar.

ENTDIFFERENZIERUNG. Ein besonderes Problem des Einteilungsschemas stellt sich, wenn benigne oder maligne Formen aus der Gruppe der melanozytären Tumoren oder der Tumoren spezifischer Struktur zu fibrohistiozytären oder fibroblastischen Varianten entdifferenzieren (Beispiel: sog. desmoplastische, d. h. dermatofibromähnliche Varianten). Die wichtigsten entdifferenzierten Varianten ähneln dem Myxom oder dem Fibrosarkom. Echte Myxome oder Fibrosarkome existieren eher selten (das Myxom im Kindesalter praktisch gar nicht). Ihre Diagnose setzt also möglichst den Ausschluß anderer, spezifischer Elemente voraus. Einige Hinweise, die an einem echten Myxom zweifeln lassen, zeigt Tabelle 2.

Auch die Mischung beider, also ein Fibrosarkom mit myxioden Arealen, ist eher ungewöhnlich und so ein Hinweis auf entdifferenziertes Synovialsarkom, malignes Schwannom oder malignes fibröses Histiozytom.

PROGNOSTIK. Die meiste praktische Konsequenz hat aber die Einstufung benigne oder maligne. Sie ist anhand histologischer Malignitätskriterien, z. B. von Mitoserate, Zellatypien oder infiltrativem Wachstum, nur bei wenigen dermalen Tumorarten allgemein möglich (am ehesten bei Rhabdomyosarkom, Melanom). Einerseits gibt es viele Arten, die höchst maligne aussehen, aber so selten metastasieren, daß in diesem Fall die Diagnose überprüft werden sollte. Hierzu zählen die Pseudosarkome (Fasziitis nodularis, juvenile Fibromatose, atypisches Fibroxanthom), das Dermatofibrosarcoma protuberans, das juvenile Melanom und selbst bei hoher Mitoserate das Riesenzell-Synovaliom, das Neurilemmom (nicht das Neurofibrom) und das kutane (nicht das subkutane) Leiomyosarkom.

Andererseits gibt es immer wieder Fälle stark metastasierender dermaler Tumoren ohne jegliche histologische Malignitätshinweise (56). Deshalb verläßt man sich in prognostischer Hinsicht derzeit meist eher auf klinische Merkmale, beim malignen fibrösen Histiozytom beispielsweise auf Größe, Lokalisation und Tiefe des Tumors (44).

Tabelle 1: Einteilung solitärer dermaler Bindegewebstumoren mit Hauptmerkmalen und Beispielen

	Tumorgruppe	Hauptmerkmale	Beispiele
1)	rein fibroblastisch	selbst bei Mikrohämorrhagie kaum Phagozytose, bevorzugt subkutan	Fibromatosen, Fibrosarkom
2)	fibrohistiozytär (fibroxanthomatös)	Dimorphismus, Lipid- und Eisenspeicherung, Abstand zur Epidermis	Histiozytom, juveniles Xanthogranulom
3)	melanozytär	dermo-epidermale Junktion, Zellnester, Melanin, bevorzugt subepidermal	Nävuszellnävus, malignes Melanom
4)	spezifische Strukturen	Nachbarschaft und Merkmale der Ursprungsstruktur	Leiomyom, Synovaliom

Tabelle 2: Hinweiszeichen auf myxoide Varianten der angegebenen Tumoren zur Unterscheidung vom "echten" Myxom (nach 18)

"Myxom"	+	Pleomorphie	noduläre Fasziitis, malignes fibröses Histiozytom, Liposarkom
	+	Kapillarnetz	Liposarkom, Angiom, Neurofibrom
	+	Orientierung der Zellen	Leiomyom, Neurofibrom
	+	Mastzellen	Neurofibrom
	+	hyalinisierte Faszikel	Neurofibrom
	+	subepitheliale Zellschicht ("Cambium")	Leiomyom

Tabelle 3: Dermale Bindegewebstumoren und ihre histologsichen Kennstrukturen

1) rein fibroblastische Tumoren

aggressive Fibromatose (Desmoidtumor)
konstante Zell-Faser-Dichte (sehnenähnlich),
Infiltration der Umgebung
(keine Granulome, keine Atypien/Mitosen)

palmar-plantare Fibromatose (Dupuytren)
Fibroblasten in einer Richtung orientiert, Kern-uniformität, selten knorpelige/knöcherne Metaplasie

infantile, digitale Fibromatose (juvenile, congenitale)
eosinophiles, zytoplasmatisches Einschlußkörperchen (6 - 24 Mikro), fibröse Trabekel

juvenile hyaline Fibromatose
homogenes, hyalines Stroma ohne Retikulin oder Mukopolysaccharide

pseudosarkomatöse subkutane Fibromatose (Fasziitis nodularis)
stellenweise granulomatöse Fibroblasten- und Gefäß-proliferation, myxoides aber gefäßreiches Stroma, Pleomorphie, viele aber nie atypische Mitosen

Fibrosarkom
herringbone pattern, Mitosen/Atypien, Kernuniformität,
(wenig Hyalinisierung, fast nie Riesenzellen)
Ausschluß spezifisch differenzierter Strukturen

Tabelle 3: Fortsetzung

2) fibrohistiozytäre (fibroxanthomatöse) Tumoren

benignes fibröses Histiozytom (Dermatofibrom)
Hyalinisierung, leiomyomähnliche Architektur
(keine Atypien/Mitosen oder tiefe Fettinfiltration)

Dermatofibrosarcoma protuberans
ausgeprägt storiformes oder "Fischgrät"-Muster
ohne Atypie/Mitosen, tiefe Fettinfiltration
(wenig Hyalinisierung, wenig Phagozytose)

Retikulohistiozytom (Riesenzellhistiozytom)
Riesen-Histiozyten mit reichlichem, eosinophilem,
homogen-hyalinem bis feingranuliertem "ground-
glass-cytoplasma"

benigne Fibroxanthome
Schaumzellhaufen, Touton-Riesenzellen (Schaumriesen-
zellen mit Kerngirlande)
a) ohne Atypie: z. B. juveniles Xanthogranulom
(= Naevoxanthoendotheliom)
b) mit Atypie: z. B. atypisches Fibroxanthom
(= pseudosarcomatous
dermatofibroma)

malignes fibröses Histiozytom (malignes Fibroxanthom)
storiformes oder herringbone pattern mit Pleomorphie,
Atypie und Mitosen
Ausschluß spezifisch differenzierter Strukturen

Tabelle 3: Fortsetzung

3) melanozytäre Tumoren

Naevuszellnaevus
Ausdifferenzierung zur Tiefe (d. h. kleiner, rundlicher, melaninärmer)
(keine entzündlichen Infiltrate)

benignes juveniles Melanom (Spitz's Naevus)
große Spindel- und Epitheloidzellen, mehrkernige Riesenzellen (mit homogenem, nicht-schaumigem Zytoplasma), Zelle mit der Tiefe reifend (siehe oben), wenig Atypien/Mitosen
(scharfe Abgrenzung intraepidermaler Zellnester von umgebenden Keratinozyten)

malignes Melanom
Pleomorphie, Atypie, Mitosen, unscharf begrenzte Infiltration der Umgebung

Tabelle 3: Fortsetzung

4) Tumoren spezifischer Struktur (benigne und maligne)

Lipom/Hibernom
Lipoblasten ("mulberry cells", Siegelringzellen), mukoides Stroma, Netz gleichdicker Kapillaren (kein storiformes Muster)
(Liposarkom hat wenig Mitosen, aber viel Pleomorphie und Atypien)

Leiomyom
Architektur: kurze, hyalinisierte, zueinander senkrecht stehende Faszikel,
Zytoplasma-Längsstreifung, Kern lang und gewunden (wie ein Aal)

Rhabdomyom
Querstreifung, Muskelfaserknick ("broken straw sign"), kleine runde Zellen, (alveoläres Muster)

Granularzelltumor
Gruppen bleicher Zellen mit reichlichem, stark granuliertem Zytoplasma

Neurilemmom/Neurofibrom
Typ A: Kernpalisaden (Verocay bodies)
Typ B: myxoides Stroma, viele Mastzellen
Rosetten, Hyalinknötchen, an Meissnersche Tastkörperchen erinnernde Wirbelstrukturen, gekrümmte verformte Kerne (DD Fibrosarkom)

Meningeom
naevoide Zellnester in hyalinem Stroma, eventuell degenerierend zu lamellierten "Psammom-Körperchen"

Tabelle 3: Fortsetzung

Endotheliom/Perizytom
dilatierte, erythrozytengefüllte Spalträume, Endothelzell- und Kapillarproliferation, Kapillarnetz mit starker Kaliberschwankung, "spongiosynchymale Strukturen" (lockere synzytiale Zellverbände) (keine Riesenzellen)

Synovaliom
biphasic pattern: Spalträume auskleidendes Epithel und dazwischenliegendes Bindegewebe eventuell entdifferenziert bis zu schwach- neben starkgefärbten Zellarealen oder pseudoglandulären Strukturen. Areale heller, epithelähnlicher Zellen.

Myxom
myxoides Stroma (wie Nabelschnur) Ausschlußdiagnose (keine spezifischen Strukturen, kaum Hyalinisierung/Zellorientierung/Kapillaren/ Mastzellen/Pleomorphie u. a.)

1.2 HISTIOZYTOM UND DERMATOFRBROSARCOMA PROTUBERANS UNTER DEN DERMALEN WEICHTEILTUMOREN

Das spezielle Thema dieser Arbeit ist die Differentialdiagnose zweier Tumoren aus der fibrohistiozytären Gruppe solitärer Bindegewebsneoplasien, nämlich des benignen fibrösen Histiozytoms und des Dermatofibrosarcoma protuberans. Der Alltagstumor "Histiozytom" sollte in seinen atypischen Varianten vor allem an das seltenere Dermatofibrosarcoma protuberans denken lassen, das wegen seiner unscharfen Begrenzung und seines rezidivierenden und fortschreitend destruierenden Verhaltens möglichst schon beim ersten Mal mit einem Sicherheitsabstand von etwa 3 cm und bis mindestens zur oberflächlichen Faszie exzidiert werden muß. Die histologische Differentialdiagnose beider Primärtumoren gegeneinander wie gegenüber anderen Tumoren stößt aber auf Schwierigkeiten.

Seit Anfang dieses Jahrhunderts wurden Histiozytom und Dermatofibrosarcoma protuberans mit einer Vielzahl von Synonymen belegt, die die Vielfalt ihrer Varianten und den auch heute noch ungeklärten Streit um ihre Genese widerspiegeln.

So lief und läuft das benigne fibröse Histiozytom auch unter den Namen: (zellreiches, speicherndes oder lenticuläres) Dermatofibrom, sklerosierendes Hämangiom (Wolbach), Nodular Subepidermal Fibrosis, Fibrome en pastille u. a.

Synonyme des Dermatofibrosarcoma protuberans waren oder sind: Hypertrophic Morphea, Storiform Neurofibroma (Bednar), Progressive Recurring Dermatofibroma (Darier - Ferrand) u. a.

In jüngerer Zeit wurde die Abgrenzung der beiden Tumoren durch zwei Entwicklungen eher noch erschwert. Einmal sind viele neue, teilweise auch im nicht-dermalen Bindegewebe vorkommende, einander ähnliche Entitäten beschrieben worden. Zum anderen wurden früher als pathognomonisch geltende Strukturen auch in anderen

Entitäten gefunden, so das storiforme Muster in fast allen fibrohistiozytären Tumoren (46), ferner aber auch in ganz andersartigen Tumoren wie dem malignen Melanom (47).

Deshalb ist die Abgrenzung besonders des Dermatofibrosarcoma protuberans innerhalb der Gruppe der fibrohistiozytären und fibroxanthomatösen Tumoren in Einzelfällen heute manchmal nicht zu treffen. So ist es auch zu verstehen, daß früher in manchen Fällen von Dermatofibrosarcoma protuberans über Metastasen (bevorzugt hämatogen) und erhöhte Atypie- und Mitoseraten (mit Metastasierungsrate nur wenig korrelierend (70)) berichtet wurde, während solches heutzutage meist schon zum malignen fibrösen Histiozytom gerechnet wird!

Vor der Untersuchung der Abgrenzbarkeit beider Tumoren gegeneinander ist es zunächst unsere Aufgabe, Dermatofibrosarcoma protuberans und atypisches Histiozytom (Definition in Abschnitt 1.6) gegen alle anderen Weichteiltumoren abzugrenzen. Dabei stellen sich also die höchsten Ansprüche innerhalb der fibrohistiozytären Gruppe. Entsprechend unseres Einteilungsschemas sind dann die anderen drei Gruppen solitärer Spontantumoren in Betracht zu ziehen: die fibroblastischen und die von einer spezifischen Struktur oder von der Epidermis ausgehenden. Schließlich folgen jene Tumoren, die gegebenenfalls mithilfe ihres klinischen Kontextes wahrscheinlich gemacht werden können: die traumatisch bedingten oder einer systemischen Krankheit (Weichteil-Syndrome, Hautmetastasen) zugehörigen Tumoren.

1.3 DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS VERSUS HISTIOZYTOM - ARBEITSHYPOTHESEN AUS DER LITERATUR

Nach Ausschluß aller anderen Tumoren stellt sich die Frage nach der Unterscheidung von Dermatofibrosarcoma protuberans und atypischem Histiozytom gegeneinander. Das Dermatofibrosarcoma protuberans ist meist nur bei stärkerer Ausprägung zweifelsfrei abzugrenzen. Ein (eventuell jahrelang unverändert bestehendes) plattenförmiges, kutanes Infiltrat, aus dem plötzlich Knoten nach außen protuberieren, histologisch von deutlich storiformer Architektur und tief in das subkutane Fett infiltrierend, wird den Pathologen nicht lange mit der Stellung dieser Diagnose zögern lassen.

Wenn aber, wie meistens, der Fall nicht derart extrem liegt, kommt auch die Stellung anderer Unterscheidungskriterien ins Spiel, die Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist. Welche Kriterien kommen dabei der Literatur zufolge besonders in Frage?

KLINISCHE KRITERIEN

In seiner LOKALISATION wird das Histiozytom immer wieder als ein Tumor der Extremitäten dargestellt (wobei die zellreichere "histiozytäre" Variante die unteren Extremitäten bevorzugt (23)). Das Dermatofibrosarcoma protuberans zeigt dagegen in den meisten Fallsammlungen eine starke Präsenz am Rumpf (70, 74), während an Kopf, Palmae/Plantae oder Genitale sich beide Tumorarten selten finden (45).

Bei der Inspektion scheint es am ehesten möglich, Hinweise für ein Dermatofibrosarcoma protuberans zu finden, wenn dieses besondere GRÖSSE (über 2 oder 3 cm), eine kutane PLATTE, MULTINODULARITÄT, FARBSCHWANKUNGEN oder VERLETZLICHKEIT aufweist (wobei aber solche Eigenschaften im Prinzip auch durch benigne Prozesse hervorgerufen werden können, z. B. Größe durch extreme Lipidspeicherung). Seine Faserarmut und gelegentliche myxoide Degeneration könnte in einer geringeren DERBHEIT Ausdruck finden. Seine (nach

intrakraniell beispielsweise fatale) Infiltration soll aber nur in Ausnahmefällen so tief gehen, daß eine verminderte VERSCHIEBLICHKEIT gegenüber der oberflächlichen Faszie resultiert.

Anamnestisch wird bei beiden Tumorarten ein gelegentlich jahrzehntelanges BESTEHENSALTER der Läsion angegeben, bevor die Patienten zum Arzt gehen, was auch die Angaben nur seltener und geringer lokaler BESCHWERDEN unterstützt. Der Allgemeinzustand ist selbst bei Melonengröße (Durchmesser 25 cm) und fauligem Zerfall eines Dermatofibrosarcoma protuberans kaum beeinträchtigt (16, 32). Ein Trauma als gelegentliche Ursache der Läsion ist bei beiden Tumoren zweifelhaft. WACHSTUMSSCHÜBE, manchmal in Zusammenhang mit Trauma oder gar Schwangerschaft (74) interpretiert, werden bei beiden Tumorarten berichtet.

Die REZIDIVNEIGUNG (ca. 40 %) ist natürlich ein relativ charakteristisches Zeichen für Dermatofibrosarcoma protuberans. 80 % aller Dermatofibrosarkom-Rezidive sollen innerhalb der ersten 3 Jahre postoperativ auftreten. Die Anzahl der Rezidive in einem Fall sagt dabei nichts über Mitose- oder Metastasierungsrate des Primärtumors aus. Je öfter der Tumor entfernt wird, desto schneller scheint er zu rezidivieren und myxoider zu werden (bei im übrigen gleicher Histologie wie im Primärtumor). Jedoch kann auch das Histiozytom wie jede benigne Neoplasie rezidivieren, wenn es unvollständig entfernt wurde (Kasuistik, Fall 1).

HISTOLOGISCHE MERKMALE

Hohe ZELLDICHTE scheint für das Dermatofibrosarcoma protuberans charakteristischer als für das Histiozytom. Reziprok dazu verhält sich entsprechend der FASERANTEIL (48).

Im Hinblick auf die Umgebung des Tumors kann ein Dermatofibrosarcoma protuberans tief in das subkutane FETTGEWEBE infiltrieren, das Histiozytom entsprechend seiner unscharfen Grenzen höchstens oberflächlich. Periphere ENTZÜNDUNGSINFILTRATE als

möglicher immunologischer Gradmesser für die Abnormität eines Tumors sind jedoch auch für das benigne Histiozytom als typisch beschrieben (17). Epidermale AKANTHOSE, die mit abnehmendem Abstand zum Tumor zunimmt, bei Kompression durch den Tumor aber (mit zunehmender Tumorgröße) wieder abnimmt, ist möglicherweise beim Dermatofibrosarcoma protuberans weniger ausgeprägt. Zudem ist basale ÜBERPIGMENTIERUNG der Epidermis für die "dermatofibröse Histiozytomvariante" typisch. Periphere, besonders subepidermale GEFÄSSDILATATION oder Kapillarsprossung kann Ausdruck jeweils unterschiedlichen Stoffwechselbedarfs oder auch nur von Kompression und Stauung durch den Tumor sein. Dasselbe gilt auch für die GEFÄSS- und ENDOTHELPROLIFERATION im Tumor selbst, obwohl aufgrund des langsamen Wachstums (24, 36) und angiographischer Untersuchungen (82) diese bei beiden Tumoren nicht nennenswert sein dürfte. Immerhin werden beim Histiozytom gelegentlich angiomatoide Varianten beschrieben (64).

Spezialfärbungen (bes. Silberimprägnation) und Kollagenanalysen (76) deuten auf die besondere retikuläre Beschaffenheit der Fasern im Dermatofibrosarcoma protuberans hin, wenn auch die differentialdiagnostische Bedeutung nicht klar zum Ausdruck kommt. Mangelnde fokale wie diffuse HYALINISIERUNG des Kollagens im Dermatofibrosarcoma protuberans ist also möglicherweise nicht nur bloße Funktion von Zelldichte oder Läsionsalter, sondern für diesen Tumor charakteristisch. Die Fasern haben auch entscheidenden Anteil an der unterschiedlichen Architektur der Tumoren. Beim Dermatofibrosarkom wird ein Wechsel von Mustern beschrieben (70), aber auch im Histiozytom kommen gewöhnlich unterschiedliche Areale (z. B. mit unterschiedlicher Phagozytoserate) vor. WIRBELMUSTER, nämlich jenes im Dermatofibrosarcoma protuberans besonders ausgeprägte "storiform pattern", sollen im Histiozytom durch andersartige Wirbelstrukturen, meist mit einem Gefäß als Wirbelzentrum, weitgehend ersetzt sein (46, 68). Unter den LINEAREN MUSTERN kommt das "Fischgrät"-Muster, das desmoide und das Palisadenmuster, unter den UNGERICHTETEN MUSTERN (faszikellos) das myxoide besonders beim Dermatofibrosarcoma protuberans vor,

während hier dem Histiozytom das Speichermuster (xanthomähnlich) mehr entspräche.

Betrachten wir die Einzelzelle und ihr Zytoplasma, so wird dem Dermatofibrosarkom weniger Fähigkeit zur Phagozytose zugeschrieben (die sich beim Histiozytom oft auch besonders subepidermal zeigt). Entsprechend seien echte RIESENZELLEN, Schaumzellhaufen, deutliche HISTIOZYTEN, ZYTOPLASMAVAKUOLEN oder ZELLPIGMENT beim Dermatofibrosarcoma protuberans eindeutig seltener (1, 26, 70, 74).

Mit zunehmender Zelldichte rücken an die Stelle der kleinen, chromatindichten Fibrozytenkerne im Histiozytom größere, epitheloidartige Fibroblastenkerne. In dieser Übergangsphase tritt beim Histiozytom eine leichte PLEOMORPHIE auf, die eventuell ausgeprägter als im monomorph-kernigen Dermatofibrosarcoma protuberans ist. Die Fibroblastenkerne des Histiozytoms sind oval (niedriges LÄNGEN-BREITEN-VERHÄLTNIS), glatt berandet, was oft durch eine dunkle CHROMATINKERNMEMBRAN unterstrichen wird, und haben oft einen solitären NUKLEOLUS, der bei dem sonst niedrigen KERNCHROMATINGEHALT gut sichtbar ist. Dagegen werden in elektronenmikroskopischen Untersuchungen (19, 59, 65) die Kerne des Dermatofibrosarcoma protuberans als länglich und cerebriform beschrieben, was sich lichtmikroskopisch in KERNEINBUCHTUNGEN und KERN-(PSEUDO-)VAKUOLEN zeigen könnte.

ATYPIE- und MITOSERATE sind in beiden Tumoren niedrig. Gelegentlich werden jedoch stellenweise erhöhte Raten beim Dermatofibrosarcoma protuberans gefunden (45).

1.4 KASUISTIK

Es gibt also der Literatur zufolge eine ganze Anzahl von Kriterien zur Unterscheidung von Dermatofibrosarcoma protuberans gegenüber dem Histiozytom. Ihre gleichberechtigte Anwendung bedeutet aber keine Erleichterung der Diagnostik, da sie - wie in den folgenden drei Fällen dargestellt - meist zu widersprüchlichen Entscheidungen zwischen den beiden Tumorarten führen. Natürlich soll es dann nicht dem Gefühl vorbehalten bleiben, welcher der Eigenschaften man bei dieser Entscheidung die Priorität einräumt. Der Leser möge anhand der folgenden Fälle selbst beurteilen, auf welche Zweifelhaftigkeit er sich dabei einließe. Besser begründbar werden diagnostische Entscheidungen durch eine Statistik, die erlaubt, Haupt- und Nebenkriterien objektiv voneinander zu trennen.

Fall 1 (71/2835): rezidiviertes Histiozytom.
Acht Wochen vor stationärer Aufnahme ihres dreijährigen Sohnes fiel der Mutter über seinem rechten Scheitel ein linsengroßer, haarloser Bezirk auf, der langsam größer wurde. Ein kirschgroßer Tumor wurde in Vollnarkose exzidiert.
Histologie: ein zellreicher Tumor, die Epidermis atrophisch, das Stratum adiposum nicht erfaßt, fischgrät-ähnliches Fasermuster mit einigen zentralen Haylinisierungsherden, längliche, etwas pleomorphe Fibroblasten ohne Lipidspeicherung, viele Nukleolen, kaum Atypien oder Mitosen.
Diagnose: Histiozytom.
Rezidivierung innerhalb von neun Monaten zu einem erbsgroßen, unverschieblichen Tumor; histologisches Bild und Diagnose unverändert; erneute, ausgedehntere Exzision.

Kommentar: Der Tumor wurde - wohl mit aufgrund seines makroskopischen Aussehens - auch nach der Rezidivierung noch als Histiozytom diagnostiziert. Darin spiegelt sich die Überlegung, daß auch benigne Neoplasien rezidivieren können, wenn sie unvollständig entfernt wurden. Die Frage ist, ob nicht andere Merkmale,

beispielsweise das fischgrät-ähnliche Fasermuster, an das rezidivfreudige Dermatofibrosarcoma protuberans denken lassen sollten. Die Infiltration in das subkutane Fettgewebe ist hier, wie öfter der Fall, nicht beurteilbar.

Fall 2 (77/846): "fettinfiltrierendes" Histiozytom.
35jähriger, südländischer Patient mit einem pigmentierten, weichen, zentral ulzerierten Tumor am linken Unterschenkel von 1,5 cm Durchmesser, angeblich seit vier Jahren bestehend.
Histologie: ein sehr zellreicher, unscharf begrenzter Tumor, die Epidermis akanthotisch, starke "Verzahnung" mit dem Stratum adiposum, die Umgebung deutlich entzündlich infiltriert, überwiegend durch Lipid aufgeblähte Histiozyten, dazwischen zu Hyalin zusammengedrängte Fasern (Speicher-Pattern), monomorphe, etwas vakuolige Kerne, wenig Nukleolen, kaum Atypien oder Mitosen.
Diagnose: Riesenhistiozytom.

Kommentar: Ein großer und ulzerierter Tumor könnte auch an etwas maligneres als an ein Histiozytom denken lassen. In manchen Fällen ist es vornehmlich bei großen Tumoren zudem nicht leicht zu beurteilen, ob nur eine Verzahnung mit dem subkutanen Fettgewebe oder schon eine beginnende wirkliche Infiltration vorliegt. Gibt es andere Kriterien, die ein Dermatofibrosarkom hier unwahrscheinlich machen?

Fall 3 (72/5449): Dermatofibrosarcoma protuberans.
31jährige Patientin mit einem rechts inguinal gelegenen Knoten von 1,5 x 3,5 cm Ausdehnung; fraglich kutanes plattenförmiges Infiltrat, inhomogene Färbung, derb, verschieblich, indolent, angeblich seit der Kindheit bestehend, in letzter Zeit gewachsen.
Histologie: ein zellreicher, unscharf begrenzter Tumor, die Epidermis akanthotisch, starke Verzahnung mit dem Stratum adiposum, die Umgebung deutlich entzündlich infiltriert, einige zentrale Hyalinisierungsherde, stellenweise verbinden überwiegend nichthyalinisierte Fasern mehrere beieinanderliegende, faserarme Zentren in sternförmiger Weise (angedeutet storiform), die Zellen

länglich und fibroblastisch, keine Lipidspeicherung, keine Nukleolen.
Diagnose: Dermatofibrosarcoma protuberans.

Kommentar: Das für Dermatofibrosarcoma protuberans typische storiforme Muster ist nicht in allen Fällen vorhanden oder deutlich ausgeprägt. Oft erstaunt auch die angeblich lange Bestehensdauer - hier etwa zwei Jahrzehnte - dieses semimalignen Tumors. Welche Kriterien stützen die Diagnose eines solchen Tumors, vornehmlich wenn er im Anfangsstadium noch keine so auffällige Größe erreicht hätte?

1.5 ZIELE DIESER ARBEIT

Die Unterscheidung des Dermatofibrosarcoma protuberans von "verdächtigen", sog. atypischen Formen des häufigen Histiozytomes ist also problematisch, und sie hat chirurgische Konsequenzen. Beide Tumoren gehören derselben phänomenologischen Familie der fibrohistiozytären Weichteiltumoren an, und keiner von ihnen weist ein pathognomonisches Merkmal auf. Das Dermatofibrosarcoma protuberans muß aber mit einem großen Sicherheitsabstand exzidiert werden.

Die Ziele dieser Arbeit sind deshalb

- nach Ausschluß anderer dermalen Bindegewebstumoren das Dermatofibrosarcoma protuberans und das atypische Histiozytom histologisch und klinisch gegeneinander abzugrenzen,
- die zu diesem Zweck von der Literatur angegebenen Kriterien aufzuzeigen, und sie am eigenen Kollektiv von 50 Fällen Dermatofibrosarcoma protuberans und 109 Fällen atypischem Histiozytom zu testen,
- festzustellen, daß die gleichberechtigte Anwendung aller Kriterien nebeneinander zu widersprüchlichen Diagnose-Entscheidungen führen würde,
- der daraus folgende Versuch, die Kriterien in Haupt- und Nebenkriterien einzuteilen,
- die Erprobung statistischer uni- und multivariater Verfahren zur möglichst objektiven Verwirklichung dieses Zweckes.

1.6 DEFINITION DER TUMORKOLLEKTIVE

Wir gehen bei unserer Untersuchung von 50 Fällen Dermatofibrosarcoma protuberans und 109 Histiozytom-Fällen aus. Wie gesichert sind diese Ausgangsdiagnosen, die in den Jahren 1969 bis 1982 gestellt wurden?

Wir wissen im Einzelfall nicht, welches Kriterium damals für die Diagnose den Ausschlag gab. Es wäre zwar objektiver, aber zu aufwendig, wollte man verlangen, eine Gruppe von Experten solle die Diagnose vor unserer Untersuchung bestätigen und sich möglichst auch noch auf die Kriterien einigen, die zur Diagnose geführt haben. Zumindestens bei den Fällen von Dermatofibrosarcoma protuberans ist es wahrscheinlich, daß die Diagnose zum Zeitpunkt ihrer Stellung von kompetenten Fachleuten der Universitätsklinik mitgetragen wurde. Wie aber in Kapitel 1.2 erwähnt, ändert sich auch die Auffassung dieser Entität ein wenig mit der Zeit.

Wir lassen die Diagnosen so bestehen, wie sie damals gestellt wurden und kalkulieren dabei eine kleine Fehlerquote ein. Sie ist zu vernachlässigen, denn schließlich geht es uns nicht um jeden Einzelfall, sondern um das Wesen der Hauptmerkmale des Dermatofibrosarcoma protuberans, das statistisch ermittelt werden soll.

Ein weiteres Problem ist die Auswahl der Histiozytome, die den Dermatofibrosarkom-Fällen gegenübergestellt werden. Zum einen gibt es die Gruppe der zellarmen Histiozytome, die nie an ein Dermatofibrosarcoma protuberans denken lassen würden. Da Histiozytome zum anderen gegenüber Dermatofibrosarkomen so häufig sind, ist es wahrscheinlich, daß ein noch kleines Dermatofibrosarcoma im Initialstadium meist gar nicht diagnostiziert wird, zumal ein pathognomonisches Beweiskriterium als Rechtfertigung ausgedehnterer Therapie nicht existiert. Zur Differentialdiagnose kommen also ernsthaft nur Histiozytome in Betracht, die auch die Möglichkeit gehabt hätten, ein maligneres Verhalten zu zeigen.

Wir betrachten als Vergleichsgruppe deshalb nur jene Histiozytome,

- die zellreich genug sind, um mit einem durchschnittlichen Dermatofibrosarcoma protuberans verwechselt zu werden,
- die mindestens eine Größe von 0,5 cm aufweisen, denn erst dann erscheinen sie wirklich als "verdächtig",
- die mindestens 5 Jahre nach ihrer Exzision Zeit hatten, zu rezidivieren.

Auch ihre Diagnose übernehmen wir (sofern nichts offensichtlich anderes vorliegt) und kalkulieren analog den Dermatofibrosarcoma-Fällen eine kleine, für unsere Zwecke vernachlässigbare Fehlerquote ein.

1.7 ERKLÄRUNG STATISTISCHER BEGRIFFE

Wir gehen von zwei Tumorarten - dem Dermatofibrosarcoma protuberans und dem Histiozytom - aus, deren Diagnose wir als wahr zugrundegelegt haben. Der Einfachheit halber wollen wir im folgenden den Begriff "Dermatofibrosarcoma protuberans" durch den Term "Positiv" und den Begriff "Histiozytom" durch den Term "Negativ" ersetzt denken.

Nach unserer Untersuchung werden wir einige Hauptkriterien haben. Wird in einem Fall eines dieser Kriterien Dermatofibrosarkom-typisch, so einigen wir uns darauf, diesen Fall als Dermatofibrosarkom-typisch zu klassifizieren. Beim Vergleich der wahren Diagnosen mit den anhand unserer Hauptkriterien gestellten entstehen also vier Gruppen: die richtig (klassifizierten) Positiven, die falsch Positiven, die falsch Negativen und die richtig Negativen. Richtig Positive und richtig Negative machen zusammen die richtig klassifizierten Fälle aus und zeigen damit die Brauchbarkeit der Hauptkriterien.

Was bedeutet nun bezüglich dieser Brauchbarkeit die Forderung hoher Sensitivität? Sie bedeutet, ein Merkmal (oder hier eine Merkmalskombination) soll möglichst alle positiven Tumoren erfassen, auch wenn dabei Verunreinigungen durch negative Tumoren in Kauf genommen werden müssen. Je mehr Positive korrekt erfaßt sind, desto höher die Sensitivität. Es soll sozusagen keinen positiven Tumor ohne dieses Merkmal geben. Das Merkmal ist für ihn unabdingbar, wenn auch nicht spezifisch.

Was bedeutet dagegen die Forderung hoher Spezifität? Sie bedeutet, ein Merkmal soll möglichst alle negativen Tumoren ausschließen, auch wenn dabei der Ausschluß mancher positiver Tumoren in Kauf genommen wird, damit nur sicher positive Tumoren übrigbleiben. Je mehr Negative richtig erfaßt sind, desto höher die Spezifität. Das Merkmal soll für den positiven Tumor sozusagen pathognomonisch sein.

Sensitivität heißt also die Prozentrate der richtig positiv klassifizierten Tumoren, Spezifität die der richtig negativ klassifizierten Tumoren.

"Sensitivität 80 %" bedeutet, daß 80 % aller Positiven richtig, 20 % falsch klassifiziert wurden. "Spezifität 60 %" bedeutet, daß 60 % aller Negativen richtig, 40 % falsch klassifiziert wurden.

Kennt man dazu das Verhältnis der Positiven zu den Negativen, das aus der Angabe der "Prävalenz" leicht zu berechnen ist, dann ist das Verhältnis aller vier Gruppen zueinander klar. "Prävalenz" ist der Anteil der positiven Tumoren an allen Tumoren. "Prävalenz 50 %" bedeutet beispielsweise, daß 50 % der Tumoren positiv, die übrigen 50 % negativ sind. "Sensitivität 80 %" besagt dann zusätzlich, daß 80 % von allen positiven Tumoren, also 80 % von 50 % von allen Tumoren, also 40 % von allen untersuchten Tumoren richtig als Positiv klassifiziert wurden.

2 UNTERSUCHUNGEN

2.1 PATIENTEN UND METHODEN

In den Jahren 1969 bis 1982 gab es an der Hautklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Otto Braun-Falco) 50 histologisch erwiesene Fälle von Dermatofibrosarcoma protuberans, 13 davon mit Rezidiven.

Als Vergleichsgruppe wurden 109 "atypische" Histozytome analysiert, die alle folgende Kriterien erfüllten:

a) hohen Zellreichtum
b) Durchmesser über 0,5 cm
c) Dauer von mindestens 5 Jahren seit ihrer Exzision, wodurch Rezidive in 4 Fällen (3,6 %) sichtbar wurden.

Meist standen mehrere Schnitte in Hämatoxylin-Eosin-, van Gieson- und Silberfärbung zur Verfügung. Die an ihnen untersuchten klinischen und histologischen Kriterien sind in Tabelle 4 aufgeführt. Dabei benötigte man vor allem hinsichtlich der Zellmuster (engl. pattern) möglichst eindeutige Definitionen, wie sie Tabelle 5 zeigt.

Alle Kriterien wurden dem Computer eingegeben. Als einzelne (univariat) wurden sie anhand Chiquadrat- bzw. Sutdent-t-Test analysiert. Die sich hierbei als signifikant erwiesen, wurden mittels multivariater Analyse an 125 Primärtumoren (33 D, 92 H) auf ihre wechselseitigen Beziehungen hin untersucht. Dazu diente das "logistische Modell der Diskriminanzanalyse".

Tabelle 4: Dermatofibrosarcoma protuberans und atypisches Histiozytom: Die untersuchten Merkmale

A) Klinische Kriterien

1) Lokalisation
2) Größe
3) Begrenzung (scharf/unscharf)
4) Form (uni-/multinodulär)
5) tastbares Platteninfiltrat (ja/nein)
6) Farbe
7) Derbheit (derb/weich)
8) Beweglichkeit
9) Alter der Läsion
10) Wachstumsverlauf
11) Beschwerden
12) Sicherheitsabstand bei Exzision

B) Histologische Kriterien

1) Fasergehalt (I bis III)
2) Zelldichte (I bis III)
3) Epidermis (Akanthose, Atrophie oder beides, basale Hyperplasie oder Pigmentierung)
4) Entzündungsinfiltrate (0 bis III)
5) Infiltration subkutanen Fettgewebes (0 bis III)
6) Gefäßproliferation
   - um den Tumor (0 bis III)
   - im Tumor (0 bis III)
7) Endothelzellproliferation (0 bis II)
8) Hyalinisierungsgrad der Kollagenfasern (diffus/fokal)

Tabelle 4: Fortsetzung

9)	Anordnung der Bindegewebsfasern (typisch storiform, "Fischgräte", myxoid, desmoid, kleinwirbelig, leiomyom-ähnlich, lipidspeichernd, unbestimmbar)	
10)	Anwesenheit von Riesenzellen	(0 bis III)
11)	Anwesenheit von Schaumzellen	(0 bis III)
12)	Anwesenheit von Siderophagen	(0 bis III)
13)	Histiozyten oder Fibroblasten vorherrschend	
14)	Kerngröße der Tumorzellen	(I bis III)
15)	Kernpleomorphismus	(+/-)
16)	Länge-Breite-Verhältnis des Kerns	
17)	Kernvakuolen	(0 bis III)
18)	Kerneinbuchtung	(+/-)
19)	Chromatinrand des Kerns	(+/-)
20)	Anwesenheit deutlicher solitärer Nukleolen	(0 bis III)
21)	Dichte des Kernchromatins	(+/-)
22)	Mitoserate (mit/mm² bestimmt in 3 mm²) *)	
23)	Atypierate (bestimmt in 3 mm²) *)	

*) 400fache Vergrößerung

Tabelle 5: Dermatofibrosarcoma protuberans und atypisches Histiozytom: Definition der wichtigsten Fasermuster

allgemeiner Aufbau	Fasermuster	Definition
linear	a) "Fischgräte"	lange Faszikel in ähnlicher Verlaufsrichtung zueinander
	b) Leiomyom-ähnlich	kurze, scharf begrenzte Faszikel in senkrechter Verlaufsrichtung zueinander
wirbelig	a) storiform	große, helle Zellen im Wirbelzentrum, davon ausstrahlend kleinere Zellen in Palisadenstellung
	b) kleinwirbelig	ein krauses Muster aus vielen Wirbeln von kleinem Durchmesser, keine Zentren oder Palisadenbildungen

2.2.1 ERGEBNISSE DER UNIVARIATEN ANALYSE

Die Tabellen 6 bis 10 zeigen die Ergebnisse der univariaten Analyse von 159 Primärtumoren, worin auch die zu den Rezidivpräparaten gehörigen enthalten sind. Von 142 dieser Primärtumoren (37 D, 105 H) waren die histologischen Schnitt verfügbar. Leider fehlten meist jene Primärtumorpräparate, von denen das Rezidivpräparat vorhanden war.

Bei den Merkmalen der Tabelle 9 ließen sich ohne wesentliche Veränderung der Zahlenverhältnisse deren Ausprägungen auf zwei reduzieren, nämlich die beiden Ausprägungen Dermatofibrosarcoma protuberans-typische Eigenschaft "+" ("vorhanden") und "Ø" ("abwesend", d. h. Histiozytom-typische Ausprägung). Es sind nur Eigenschaften mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ ($X^2 > 3.84$) aufgeführt. Für die Eigenschaft "Lokalisation" läßt sich beispielsweise aus Tabelle 9 abschätzen, daß nicht jene 17 am Rumpf gelegenen der insgesamt 37 Dermatofibrosarkom-Fälle, sondern jene 90 nicht am Rumpf gelegenen der insgesamt 104 Histiozytom-Fälle den Ausschlag für das hohe Signifikanzniveau gaben.

Bei den Eigenschaften in Tabelle 10 zeigten die Zahlenverhältnisse einen höheren Differenzierungsgrad, wenn man als Histiozytom-typische Ausprägung nicht lediglich die Abwesenheit der Dermatofibrosarkom-typischen ansah, sondern beide gegenüber einer dritten, indifferenten Ausprägung "+/Ø" betrachtete und definierte. (Der Signifikanzschwelle von $p = 0.05$ entspricht dann ein X^2 von 5.99.) Beispielsweise ergäbe beim Merkmal "Wirbelmuster" die Differenzierung

storiform	deutet auf	Dermatofibrosarcoma protuberans
nicht storiform	deutet auf	Histiozytom

eine geringere Unterscheidungsrate als das Verfahren

storiform	deutet auf	Dermatofibrosarcoma protuberans
kleinwirbelig	deutet auf	Histiozytom
anderes	deutet auf	keines von beiden.

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung aller Primärtumoren
(auch zu den Rezidiven gehörige, n = 159)

	männlich	weiblich
Dermatofibrosarcoma protuberans	20 (40 %)	30 (60 %)
Histiozytom	40 (37 %)	69 (63 %)

Tabelle 7: Lokalisation aller Primärtumoren
(auch zu den Rezidiven gehörige, n = 156)

	Dfsp	Histiozytom	
Kopf/Hals	4	5	
Rumpf	25	14	
Oberarm	10	31	
Unterarm	2	10	
Oberschenkel	8	25	X^2 (Pearson) = 29.44
Unterschenkel	1	20	p < 0.0001

Tabelle 8: Alter der Patienten bei Exzision des Primärtumors
(n = 142)

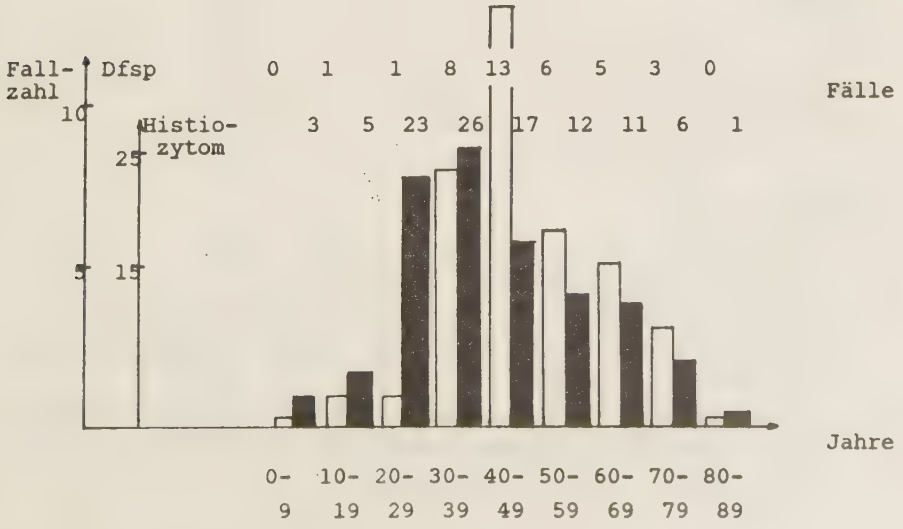


Tabelle 9: Signifikante Ergebnisse (reduziert auf 1 Freiheitsgrad) der univariaten Analyse von 142 Primärtumoren (37 Dermatofibrosarcoma p., 105 Histiozytome)

		Anzahl				X^2	p
Dfsp-Diagnose		+		Ø			
Dfsp-typische Eigenschaft		+	Ø	+	Ø		
Lokalisation	Rumpf	17	20	14	90	24.57	< 0.0001
Größe	> 2 cm	16	15	15	75	14.78	0.0001
Läsionsalter	> 10 J.	12	13	5	68	21.99	< 0.0001
Fettinfiltration (0 bis III)	III	17	16	9	84	28.59	< 0.0001
Speichermuster	keine	34	3	75	30	6.42	0.0113
Skleroseherde (0 bis III)	0, I	22	15	9	96	41.52	< 0.0001
diffuse Hyalinisierung	keine	12	25	6	99	17.64	< 0.0001
Zytoplasmavakuolen (0 bis III)	0, I	29	8	64	41	3.68	0.0552
Histiozyten	keine	29	8	59	46	5.72	0.0168
Kernvakuolen (0 bis III)	II,III	6	31	3	102	8.23	0.0041
solitäre Nukleolen (0 bis III)	0, I	28	9	43	62	13.20	0.0003
Platteninfiltrat	berichtet	16	21	7	98	24.33	< 0.0001
multinoduläre Form	berichtet	17	15	0	105	50.50	< 0.0001

ERLÄUTERUNGEN:

- gemeint ist stets Chi-Quadrat (X^2) nach Pearson
- "Dfsp-Diagnose Ø" bedeutet "Histiozytom"
- Die Schwellenwerte "2 cm" bzw. "10 Jahre" ergeben sich subjektiv bei Einschätzung anamnestischer Angaben wie "bohnengroß" bzw. "jahrelang"
- "Fettinfiltration III" bedeutet: starker Grad der Verdrängung einzelner Fettgewebsalveolen bei tiefem Eindringen von Tumorgewebe in das Stratum adiposum.

Tabelle 10: Signifikante Ergebnisse (reduziert auf 2 Freiheitsgrade) der univariaten Analyse von 142 Primärtumoren (37 Dermatofibrosarcoma p., 105 Histiozytome)

		Anzahl							
Dfsp-Diagnose		+			Ø			X^2	p
Dfsp-Merkmal		+	+/Ø	Ø	+	+/Ø	Ø		
Fasergehalt (I bis III)	I	8 (I)	14 (II)	15 (III)	5 (I)	33 (II)	67 (III)	11.40	0.0033
Endothelproliferation (0 bis II)	II	4 (II)	2 (I)	31 (0)	4 (II)	21 (I)	80 (0)	6.18	0.0455
Chromatinkernmembran (0 bis II)	0	16 (0)	10 (I)	11 (II)	12 (0)	64 (I)	29 (II)	20.13	0.0001
lineares Muster	Fischgrät	7 Fischgrät	26 andere	4 leiomyom	2 Fischgrät	44 andere	59 leiomyom	30.17	0.0001
Wirbelmuster	storiform I-III	14 storiform	18 andere	5 kleinwirb.	4 storiform	68 andere	33 kleinwirb.	32.38	0.0001

2.2.2 DIE MULTIVARIATE DISKRIMINANZANALYSE

Das Verfahren der multivariaten Diskriminanzanalyse (logistisches Modell) wird am besten anhand des folgenden Auszugs aus dem Computerbogen (Tabelle 11 a - d) veranschaulicht. Der Einfachheit halber sind 5 Merkmale mit jeweils einem Freiheitsgrad ausgewählt.

ZIEL. Ziel ist das Herausfinden jener möglichst wenigen Stellvertreterkriterien ("Hauptkriterien"), die durch ihre hohe Korrelation mit allen anderen Kriterien ("Nebenkriterien") dieselbe Rate an Tumorunterscheidung leisten konnten wie alle Kriterien zusammen.

VORBEDINGUNG. Es dürfen nur Fälle mit in allen Merkmalen kompletten Angaben behandelt werden, hier also 125 Fälle vom Primärtumoren (33 D, 92 H) bezüglich aller histologischen und der klinischen Kriterien "Größe" und "Lokalisation". (Fallverluste waren dabei fast immer auf mangelhaft erfaßtes subkutanes Fettgewebe zurückzuführen!)

UNIVARIATE VORANALYSE. (Tabelle 11 a) Bei Betrachtung der Zahlen der univariaten Analyse werden die Merkmalsklassen auf möglichst wenige Ausprägungen ("Freiheitsgrade") reduziert, wobei die so gewonnenen 4-Felder-Tafeln möglichst die Zahlenverhältnisse der ursprünglichen 6- oder 8-Felder-Tafeln widerspiegeln. So entstehen die Ausgangswerte von "Schritt Null". (Der Chi-Quadrat-Wert ist das rechnerische Maß für die Signifikanz und kann mittels Tabelle in einen p-Wert umgerechnet werden.)

DISKRIMINANZANALYSE. (siehe Tabelle 11 b) In "Schritt 1" wird nun das Merkmal mit dem höchsten Chi-Quadrat-Wert (X^2-Wert) eingesetzt (hier "Sklerosеherde" mit $X^2 = 36.68$, vierte Zeile in Tabelle 11 b), d. h. es werden die Fälle selektiert, die sich allein durch dieses signifikanteste Merkmal klassifizieren lassen. Bei den restlichen nicht durch das signifikanteste Merkmal

der Tumorart zuzuordnenden Fällen aber wird berechnet, wie signifikant die übrigen Merkmale zu einer weiteren Klassifizierung noch beitragen können. Was mit dem signifikantesten Merkmal "Skleroseherde" zu stark korreliert, wie hier z. B. "Zytoplasmavakuolen", zeigt natürlich unter den restlichen Fällen nur mehr wenig Signifikanz. Wenn ein Merkmal so seine Signifikanz auf über $p = 0.1$ (10 %) erniedrigt, wird es als "Nebenkriterium" ausgesondert, auch wenn es anfänglich im "Schritt Null" eine noch so hohe Signifikanz aufwies. Nach Einsetzen des Merkmales Skleroseherde im Schritt Null zeigt das Merkmal Zytoplasmavakuolen (fünfte Zeile in Tabelle 11 b) ab Schritt 1 nur mehr einen p-Wert von 0.7147 und ist deshalb ab diesem Schritt als Nebenkriterium zu betrachten.

Nach mehreren derartigen Schritten wurden alle "Hauptkriterien" eingesetzt und dabei alle "Nebenkriterien" durch ihre Signifikanz $p > 0.1$ ausgesondert. Im Ergebnis sind die Hauptkriterien aufgelistet, und ihre niedrige Korrelation untereinander wird noch einmal in einer Korrelationsmatrix bestätigt (Tabelle 11 d).

Tabelle 11: Auszug aus der multivariaten Diskriminanzanalyse anhand 5 Merkmalen mit je einem Freiheitsgrad (125 Primärtumoren, Prävalenz 0.26)

11 a Univariate Voranalyse für 125 Primärtumoren (Ausgangswerte zu "Schritt Null")

Dfsp-Diagnose	+	Ø	X^2	p
Lokalisation	Rumpf	Ø Rumpf	21.05	0.0001
Fettinfiltration	III	0 - II	17.80	0.0001
Wirbelmuster	storif.	Ø storif.	31.38	0.0001
Skleroseherde	0, I	II, III	36.68	0.0001
Zytoplasmavakuolen	0, I	II, III	4.07	0.0437

11 b Diskriminanzanalyse. Hochsignifikante Merkmale (unterstrichen) werden eingesetzt, bis alle anderen das Limit von p = 0.1 überschreiten (p-Werte jeweils in Klammern)

X^2 (p) eingesetztes Merkmal	Schritt 0	Schritt 1 Sklerose-herde	Schritt 2 Wirbel-muster	Schritt 2 Lokalisa-tion
Lokalisation	21.05 (<0.0001)	9.59 (0.0020)	7.87 (0.0050)	
Fettinfiltration	17.80 (<0.0001)	6.26 (0.0124)	3.12 (0.0771)	2.26 (0.1332)
Wirbelmuster	31.38 (<0.0001)	14.45 (0.0001)		
Skleroseherde	36.68 (<0.0001)			
Zytoplasmavakuolen	4.07 (0.0437)	0.13 (0.7147)	0.01 (0.7790)	0.11 (0.7371)

11 c Hochsignifikante Merkmale der Diskriminanzanalyse als Ergebnis nach "Schritt 3" in Tabelle 11 b

	eingesetzt	X^2	p
Schritt 1	Skleroseherde	36.68	0.0001
Schritt 2	Wirbelmuster	14.45	0.0001
Schritt 3	Lokalisation	7.87	0.0050

11 d Korrelationskoeffizienten der hochsignifikanten Merkmale aus Tabellle 11 c

Korr.koeff.	Skleroseherde	Wirbelmuster	Lokalisation
Skleroseherde	1.000		
Wirbelmuster	0.177	1.000	
Lokalisation	0.215	0.207	1.000

2.2.3 DIE REZIDIVE DES DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Bei den 50 Fällen von Dermatofibrosarcoma protuberans waren in 37 Fällen nur die Präparate der Primärtumoren, in den anderen 13 Fällen nur die der Rezidive erhältlich.

Beide Gruppen wurden histologisch in allen bisher genannten Merkmalen (Tabelle 4) univariat statistisch miteinander verglichen.

Dabei zeigte nur das Merkmal "Kerneinbuchtungen" eine geringe Signifikanz von knapp unter 5 % (Tabelle 12). Damit wird die Frage aufgeworfen, ob im Elektronenmikroskop Dermatofibrosarcoma protuberans-Rezidive gegenüber ihren Primärtumoren vermehrt cerebriforme Kerne aufweisen. In allen anderen Merkmalen waren sich Rezidiv- und Primärtumoren gleich.

Tabelle 12: Signifikanz des Merkmals "Kerneinbuchtungen" bei 37 Primärtumoren und 13 Rezidiven des Dermatofibrosarcoma protuberans

	Primärtumoren	Rezidive	
Einbuchtungen +	9	1	$X^2 = 6.14$
Einbuchtungen +/Ø	7	7	$p = 0.0464$
Einbuchtungen Ø	21	5	

2.2.4 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Bei Dermatofibrosarcoma protuberans wie beim Histiozytom war das Geschlechterverhältnis Mann : Frau in etwa 2 : 3, und es zeigte sich ein flacher Altersgipfel ungefähr um das 40. Lebensjahr bei Exzision des Primärtumors. Hierin bestand also kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorarten. Außerdem zeigte sich zwischen den Primärtumor- und den Rezidivpräparaten des Dermatofibrosarkomes kein signifikanter histologischer Unterschied mit $p < 0.01$.

Die UNIVARIATE ANALYSE zeigt ihre Ergebnisse bezüglich der klinischen Kriterien in Tabelle 13 a, bezüglich der histologischen in Tabelle 13 b. Alle anderen hierbei nicht aufgeführten Parameter aus Tabelle 4 waren ohne statistische Signifikanz. Jene vier "Ausreißer", die unter den 50 Fällen von Dermatofibrosarkom einen Mitoseindex über 5/mm² aufwiesen, fielen statistisch nicht ins Gewicht. Auch Präparate mit desmoider oder myxoider Architektur (70) gab es nur vereinzelt. Bei der Auswertung der Krankenakten nach klinischen Angaben fällt zwar auf, daß ein tastbares plattenförmiges Infiltrat (engl. dermal plaque) oder eine multinoduläre Form des Tumors signifikant häufiger bei Fällen von Dermatofibrosarcoma erwähnt wurden. Trotzdem wurden diese beiden Merkmale nicht in die Analyse aufgenommen, da ihre Beschreibung zu ungenau erschien. In den Histiozytom-Fällen war ihre Abwesenheit nie ausdrücklich erwähnt, in den Dermatofibrosarkom-Fällen fehlte ihre Beschreibung oft (Tabelle 9). Damit muß leider die vergleichende Wertung zweier erfahrungsgemäß wichtiger Kriterien der makroskopischen Diagnostik in dieser Studie offen bleiben.

Die MULTIVARIATE ANALYSE hob vier Kriterien besonders hervor (Tabelle 14). Mit ihrer Hilfe konnten 29 von 33 Primärtumoren des Dermatofibrosarcoma protuberans und 83 von 92 Histiozytomen richtig klassifiziert werde. Das bedeutet bei einer Prävalenz des Dermatofibrosarkomes von 26 % (33 : 125) eine Sensitivität von 87 % (29 : 33) und eine Spezifität von 90 % (83 : 92).

Zwei der vier rezidivierten Histiozytom-Primärtumoren hatten mindestens eine der vier für Dermatofibrosarkom typischen Ausprägungen aus Tabelle 14. Das eine war deutlich storiform, das andere am Rumpf lokalisiert. Hierin spiegelt sich möglicherweise wider, daß für die Ausgangsdiagnosen ja eine kleine Fehlerquote akzeptiert wurde (Abschnitt 1.6). Von den 13 Dermatofibrosarkom-Rezidiven fehlten nur bei einem einzigen Fall alle dieser vier Dermatofibrosarkom-typischen Ausprägungen.

Tabelle 13: Dermatofibrosarcoma protuberans und atypisches Histiozytom (Primärtumoren): als einzelne statistisch signifikante Kriterien

a) klinische Kriterien:

	n	Auftreten (in Prozent) bei Dfsp	Histiozytom	Signifikanz
Größe: > 2 cm	121	51.6 %	16.6 %	$p = 0.0001$
Lokalisation: Rumpf	135	54.0 %	13.5 %	$p < 0.0001$
Alter der Läsion: > 10 Jahre	98	48.0 %	6.8 %	$p < 0.0001$

b) histologische Kriterien (n = 142):

	Auftreten (in Prozent) bei Dfsp	Histiozytom	Signifikanz
hoher Fasergehalt	40.5 %	63.8 %	$p = 0.0033$
starke Fettinfiltration	51.5 %	9.7 %	$p < 0.0001$
starke Endothelproliferation	10.8 %	3.8 %	$p = 0.0455$
typisch storiformes Muster	37.8 %	3.8 %	$p < 0.0001$
Fischgrät-Muster	18.9 %	1.9 %	$p < 0.0001$
Leimyom-ähnliches Muster	10.8 %	56.2 %	$p < 0.0001$
Lipidspeicher-Muster	8.1 %	28.6 %	$p = 0.0400$
Fehlen von Sklerosehерden	40.5 %	3.8 %	$p < 0.0001$
Fehlen hyalinisierter Fasern	32.4 %	5.7 %	$p < 0.0001$
Zytoplasmavakuolen	21.6 %	39.0 %	$p = 0.0552$
Fehlen von Histiozyten	78.4 %	56.2 %	$p = 0.0168$
Kernvakuolen	16.2 %	2.9 %	$p = 0.0041$
viele solitäre Nukleolen	24.3 %	59.0 %	$p = 0.0003$

Tabelle 14: Die Diskriminanzanalyse zeigt 4 Hauptmerkmale (in Klammern die Prozentrate ihrer An- bzw. Abwesenheit)

	Dermatofibrosarcoma protuberans	atypisches Histiozytom
1) storiformes Muster	ja (37.8 %)	nein (96.2 %)
2) linearer Aufbau	"Fischgräte (18.9 %)	leiomyomähnlich (56.2 %)
3) zentrale Sklerosehерde	nein (40.5 %)	ja (96.2 %)
4) am Rumpf lokalisiert	ja (54.0 %)	nein (86.5 %)

Tabelle 15: Nebenkriterien mit eventueller Bedeutung (nicht signifikant in der Diskriminanzanalyse; in Klammern die Prozentrate ihrer An- bzw. Abwesenheit)

	Dermatofibrosarcoma protuberans	atypisches Histiozytom
hoher Fasergehalt	nein (21.6 %)	ja (63.8 %)
starke Fettinfiltration	ja (51.5 %)	nein (90.3 %)
Fehlen hyalinisierter Fasern	ja (32.4 %)	nein (94.3 %)
Kernvakuolen	ja (16.2 %)	nein (97.1 %)
viele solitäre Nukleolen	nein (75.7 %)	ja (59.0 %)

3 DISKUSSION

3.1 STATISTISCHE METHODEN UND IHRE PROBLEMATIK

Mit dem Aufkommen der Computertechnik entstand in vielen medizinischen Bereichen ein Boom der Statistik. Darauf folgt verständlicherweise eine reaktive Zurückhaltung bis Ablehnung statistischer Werte, noch dazu, wenn sie aus retrospektiven Studien stammen, so ein zufälliges, spontanes Zusammentreffen zweier Ereignisse nicht im voraus verhindert werden kann und über die "öffentliche Meinung" zu manchmal folgenschweren Trugschlüssen führt. Dem auf Purismus bedachten Wissenschaftler ist außerdem oft die Übergenauigkeit der medizinischen Zahlenergebnisse ein Dorn im Auge, da die starke Varianz aller biologischen Merkmale dabei übersehen zu werden scheint. Die Glaubhaftigkeit jeder biologischen Statistik hängt deshalb davon ab, über die Streubreite und Irrtumsmöglichkeiten des jeweiligen Verfahrens genau Rechenschaft abzulegen.

Unser Verfahren bestand in der univariaten Analyse in Form von Kontingenztafeln bzw. Student-t-Test, womit für jedes Einzelmerkmal die Fähigkeit berechnet wurde, zwischen den beiden Tumorarten zu unterscheiden. Das war zugleich die Vorarbeit, um jetzt anhand eines multivariaten Verfahrens (logistisches Modell der Diskriminanzanalyse) Korrelationen zwischen den Einzelmerkmalen zu erfassen. Es entstanden Gruppen stark korrelierender Merkmale, aus denen jeweils das bedeutendste zum Stellvertreter einer ganzen Gruppe ausgewählt wurde. Diese Stellvertreter nennen wir "Hauptkriterien".

Eine allgemeine Problematik dieser Verfahren ist folgende: Man muß sich darüber klar werden, daß statistische Verfahren wie die Kontingenztafel - auch Vier-Felder-Tafel genannt - gegenüber Varianzen sehr empfindlich sind. Auf diesen vier Feldern läßt sich nicht einfach eine Zahl durch eine andere austauschen. Die vier Felder sind ja voneinander abhängig und ändern sich stets miteinander. Umso stärker wechselt deshalb bei einer Korrektur ihr Verhältnis zueinander und damit der Chi-Quadrat-Wert. Umso

leichter entsteht aufgrund schon kleiner, unvermeidlicher Varianzen bei der Erhebung eines Merkmales (Beachte: kleine Fallzahl, klinische Daten aus Akten!) ein statistisch auffälliges Vier-Felder-Verhältnis und damit eventuell eine Schein-Signifikanz.

Diese Empfindlichkeit unserer Verfahren bringt weiterhin mit sich: Für den praktisch denkenden Kliniker noch wenig frappierende Zahlenverhältnisse erscheinen dem Statistiker als eventuell bedeutsamer Chi-Quadrat-Wert. Betrachten wir beispielsweise das Kriterium "Lokalisation" (Tabelle 9, Seite 37). Man sieht, daß 25 % falscher Tumorklassifizierung (d. h. 34 von 141 Fällen waren in für die Tumorart untypischer Lokalisation) das Merkmal nicht daran hinderten, den höchsten Signifikanzwert von $p < 0.0001$ zu erhalten und später sogar zum Hauptkriterium erwählt zu werden. Solche Beispiele werfen jeweils die Frage auf, ob eine derart große statistische Signifikanz auch schon klinische Relevanz bedeutet!

Den Hauptpunkt der Kritik aber stellt die Eigenart des verwendeten multivariaten Analyseverfahrens dar. Es untersucht die Korrelationen zwischen den aus der univariaten Analyse hervorgegangenen Einzelmerkmalen. So müssen mehrere Gruppen miteinander korrelierender Merkmale entstehen. Aus jeder dieser Gruppen wird jenes Merkmal, das die meisten Fälle unterscheiden hilft (erkennbar am größten Chi-Quadrat-Wert), ausgewählt. Da die anderen Merkmale aus seiner Gruppe mit ihm im wesentlichen korrelieren (so daß ihr nicht korrelierender Anteil an Fällen zur Tumordifferenzierung kaum noch beiträgt), kann es als Stellvertreter für diese angesehen und zum "Hauptkriterium" ernannt werden.

Wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben, geht dieser Prozeß rechnerisch so vor sich, daß das stärkste Merkmal (d. h. mit dem größten Chi-Quadrat-Wert) eingesetzt wird und dadurch alle mit ihm wesentlich korrelierenden Merkmale wegfallen. So entsteht das erste "Hauptkriterium", und die "Nebenkriterien" der zugehörigen ersten Gruppe fallen weg. An den übrigen Merkmalen wiederholt

sich dann dieser Prozeß so lange, bis kein Hauptkriterium, das allein noch zur Klassifizierungsrate beitragen könnte, mehr übrigbleibt.

Daraus ergibt sich folgende Problematik:
Was geschieht, wenn in einer Gruppe zwei korrelierende Merkmale annähernd gleich stark sind und als Hauptkriterien in Frage kommen? Mehr oder weniger zufällig hat dann immer eines von beiden den eventuell nur um Zehntel größeren Chi-Quadrat-Wert, wodurch das andere in unangemessener Weise zurückgestellt wird. Die Beurteilung eines einzigen Falles könnte dann den Ausschlag geben, ob das eine oder das andere der starken Merkmale zum Hauptkriterium wird. Rechnerisch gesprochen, wird das Merkmal, das zuerst von den beiden "eingesetzt" wird, jeweils zum Hauptkriterium, auch wenn dieses "zuerst" vom Zufall stark mitbestimmt ist.

Glücklicherweise kam es in unserer Studie allerdings nie zu einer so starken Konkurrenz zweier korrelierender Merkmale. Wie in Tabelle 13 b (Seite 46) ersichtlich, sind in der univariaten Analyse nur drei der späteren Nebenkriterien (Fettinfiltration, Fehlen hyalinisierter Fasern, solitäre Nukleolen) in ihrem p-Wert mit den späteren Hauptkriterien vergleichbar. Tabelle 11 b zeigt dann ein Beispiel, warum sie trotzdem gerechtfertigter Weise zu Nebenkriterien wurden: Das Merkmal "Fettinfiltration", das durch Einsetzen des Merkmals "Skleroseherde" eliminiert wird (d. h. sein p-Wert wird im ersten Schritt auf über 0.1 angehoben - ein Nebenkriterium der ersten Gruppe im obigen Sinne also), zeigt ein deutlich geringeres Chi-Quadrat als dieses.

Eine andere Problematik der multivariaten Analyse aber ist in unserer Studie nicht so leicht auszuräumen: Die Merkmale "Skleroseherde" und "Fettinfiltration" beispielsweise sind einander im Grunde so wesensfremd, daß es unwahrscheinlich erscheint, daß sie auch in anderen Dermatofibrosarcoma-Studien stets in derselben

Gruppe korrelierender Merkmale beisammen sind. In einer anderen Studie könnte das Kriterium Fettinfiltration dann doch noch zu einem Hauptkriterium werden, wenn es von dem stärkeren Kriterium Skleroseherde losgelöst aufträte. Allgemein gesprochen: Die Bildung anderer Korrelationsgruppen in anderen Studien ergäbe eventuell weitere Hauptkriterien.

Zusammenfassend ist zu sagen: Bedenkt man die Varianz biologischer Merkmale und die Varianz zwischen den Untersuchern, so ist eine differente Auswahl von Hauptkriterien in anderen Dermatofibrosarcoma-versus-Histiozytom-Studien nicht ganz auszuschließen. So wäre aus statistischer Sicht vielleicht eine Schwemme individueller Computeranalysen zu befürchten, die alle unterschiedliche Ergebnisse aufzeigen. Deshalb ist es auch wichtig, alle statistischen Ergebnisse letztendlich an Praxis und Erfahrung zu messen und erst danach ihre wirkliche klinische Bedeutsamkeit einzuschätzen. In dieser Hinsicht sind wir optimistisch, daß die Auswahl unserer Hauptkriterien doch nicht "so zufällig" erfolgte.

Es gibt aber einige andere Ergebnisse unserer Statistik, die trotz ihrer statistischen Signifikanz in unserer Studie durch Vernunft, Erfahrung und Literatur nicht bestätigt werden und deshalb eher zufällig erscheinen. Unter diese fällt

- daß Dermatofibrosarcoma protuberans wesentlich öfter als Histiozytome länger als 10 Jahre bestehen sollen,
- daß im Dermatofibrosarcoma das Endothel wesentlich eher proliferieren soll als im Histiozytom.

Anhand solcher Diskrepanzen zwischen statistischem Ergebnis und gesicherter Erfahrung zeigt sich exemplarisch die Unentbehrlichkeit eines statistischen Grundsatzes, nämlich Signifikanztests nicht zur Erstellung von Thesen, sondern zur Überprüfung schon bestehender, sogenannter "Null-Hypothesen" zu verwenden!

3.2 ABHÄNGIGKEIT DER RATE KORREKTER AUSSAGEN VON DER PRÄVALENZ

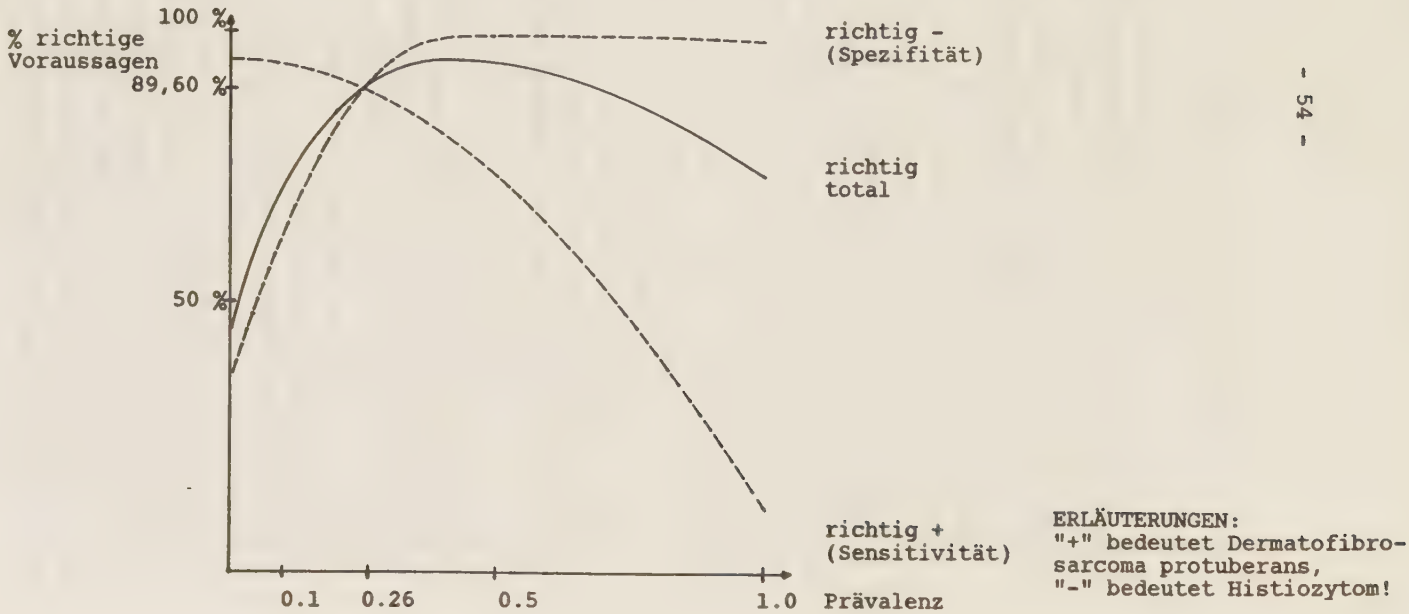
Bei dem vorgegebenen Verhältnis von 33 Fällen Dermatofibrosarcoma protuberans zu 92 Histiozytomen (Prävalenz 33 : 125 = 0.26) ergibt die Diskriminanzanalyse eine Rate von 89.6 % korrekter Klassifizierung. Diese wird erbracht von den vier "Stellvertreter"-Kriterien "Skleroseherde, Wirbelmuster, Fischgrät-Muster, Lokalisation" (und damit von allen untersuchten Kriterien).

Was wäre nun gewesen, wenn man anfangs von einem Untersuchungsgut mit 1 Fall Dermatofibrosarcoma protuberans und 99 Histiozytomen (Prävalenz 1 : 100 = 0.01) ausgegangen wäre, ein Verhältnis, das dem in der dermatologischen Praxis schon näher kommt? Die Rate korrekter Klassifizierung wäre natürlich gesunken, denn ein Dermatofibrosarkom-typisches Merkmal (bzw. hier eine Merkmalskombination) wäre umso öfter auch bei Histiozytomen gefunden worden und hätte sie fälschlicherweise als Dermatofibrosarcoma protuberans klassifiziert! Der Computer extrapoliert die den "Hauptkriterien" eigene Rate korrekter Klassifizierung auf die verschiedenen Prävalenzen. Die Graphik der Tabelle 16 zeigt jene Rate am höchsten bei ungefähr gleichem Verhältnis der beiden Tumorarten (Prävalenz 0.5). Sie unterstreicht damit die Notwendigkeit einer Vorauswahl aus dem großen Histiozytom-Angebot, so daß nur "atypische Histiozytome" zur Differentialdiagnose gegenüber dem seltenen Dermatofibrosarcoma protuberans in Betracht gezogen werden sollten!

(Genaue Inzidenzen beider Tumorarten sind überregional noch nicht erfaßt und möglicherweise vom Patientengut der jeweiligen Klinik abhängig.)

Tabelle 16: Klassifizierungsrate mittels der 4 Hauptkriterien in Abhängigkeit von der Prävalenz

Prävalenz	Anzahl korrekter Voraussagen			Prozent			Anzahl inkorrekter V.			Cross Product Ratio
	+	-	total	+	-	total	+	-	total	
0.03	31	42	73	93.94	45.65	58.40	2	50	52	13.02
0.14	31	65	96	93.94	70.65	76.80	2	27	29	37.32
0.26	29	83	112	87.88	90.22	89.60	4	9	13	66.86
0.73	13	91	104	39.39	98.91	83.20	20	1	21	59.15
0.97	9	91	100	27.27	98.91	80.00	24	1	25	34.13



ERLÄUTERUNGEN:
"+" bedeutet Dermatofibrosarcoma protuberans,
"-" bedeutet Histiozytom!

3.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Diagnose alltäglicher Histiozytome erfolgt gewöhnlich klinisch und wird durch die Histologie nur bestätigt. Untypische Histiozytome und Dermatofibrosarcoma protuberans aber können oft mit klinischen Merkmalen allein nicht erkannt werden. Mehrere andere Diagnosen kommen in Betracht und erfordern die histologische Differenzierung. Die Unterscheidung von Histiozytom und Dermatofibrosarcoma protuberans kann schwierig sein (75), da Einzelmerkmale nicht pathognomonisch sind. Für Dermatofibrosarkom charakteristisch wird allgemein ein eher gleichförmiges Bild, eine ausgeprägtere storiforme Architektur (18, 26), eine tiefe, subkutane Fettgewebsinfiltration (11, 45) und Mangel an sekundären Elementen wie Riesenzellen, Siderophagen oder Schaumzellen (1) angesehen.

Die Zuverlässigkeit (Reliabilität, Validität) dieser Kriterien ist aber schwer abschätzbar, wenn - wie bisher - kaum statistische Untersuchungen über ihr quantitatives Auftreten vorliegen. Das storiforme Muster beispielsweise tritt ja auch in benignen (46, 48) und malignen (79) fibrösen Histiozytomen auf.

Die vorliegende Statistik zeigt mehrere signifikant mit Dermatofibrosarcoma protuberans oder Histiozytom assoziierte Einzelmerkmale (Tabelle 13, Seite 46). Viele von ihnen erschienen aber durch starke Korrelation mit bedeutsameren Kriterien entbehrlich. Eine multivariate Analyseform (Diskriminanzanalyse), die diesen Korrelationen Rechnung trug, ermittelte nur drei wirklich wichtige histologische Kriterien:
Ein typisches storiformes oder ein "Fischgrät"-Muster (wie im Fibrosarkom) schienen dem Dermatofibrosarcoma protuberans mehr zu eigen (vgl. 69); ein bloß kleinwirbeliger bzw. ein leiomyom-ähnlicher Aufbau bevorzugten das Histiozytom. Wesentlich war die strenge Definition, die an den Begriff "storiform" angelegt wurde (Tabelle 5 auf Seite 34; Bild 1 a und 1 b) und ihn für Dermatofibrosarkom spezifischer machte. (Dabei wurde natürlich die

Sensitivität dieser Eigenschaft eingeschränkt: nur 38 % der Dermatofibrosarkom-Primärtumoren wurden dadurch identifiziert.)

Im übrigen korrelierten storiformes und Fischgrät-Muster nur wenig. (Sie wären sonst das eine durch das andere in der Diskriminanzanalyse ersetzt worden.) Das gleichzeitige Auftreten mehrerer Muster im selben Präparat, wie es schon beim Dermatofibrosarkom beschrieben wurde (70), war überhaupt nur in 7 der 50 Fälle zu finden.

Das dritte Hauptkriterium waren die im Histiozytom häufigen Skleroseherde, hyalinisierte Kollagenbündel, die nicht nur am Rand, sondern auch in zentralen Teilen des Tumors auftreten mußten. Ihr Fehlen dort kennzeichnete also das Dermatofibrosarcoma protuberans. Es kann nicht als bloßer Sekundäreffekt beispielsweise der Zelldichte erklärt werden, weil das Merkmal "Zelldichte" keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Tumorgruppen aufwies.

Das vierte Kriterium der Diskriminanzanalyse war die Lokalisation, also ein klinisches Merkmal. Das Dermatofibrosarkom bevorzugte signifikant den Rumpf, das Histiozytom dagegen die Extremitäten (vergleiche 70, 74). Obwohl dieses Kriterium multivariat ermittelt ein Hauptkriterium ist, bleibt der Signifikanzunterschied zu den drei anderen Hauptkriterien aus den univariaten Analyse zu berücksichtigen. Es ist also das schwächste der Hauptkriterien.

Mit Hilfe aller vier Kriterien zusammen war dann eine korrekte Zuordnung bei 89.6 % aller Primärtumoren möglich. Natürlich kann man die Genauigkeit dieses und aller anderen Ergebnisse als trügerisch kritisieren. Das Fehlen allgemeingültiger Standards (Begriffsdefinitionen, Vergleichsgruppe zum Dermatofibrosarkom, klinikeigene Inzidenzen) machen sie schwer reproduzierbar. Aber auch die eigene Nachprüfung anhand einer neuen Patientengruppe an derselben Klinik (Revalidierung) konnte aus praktischen Gründen

noch nicht erfolgen. Fehlerquellen, beispielsweise aufgrund der statistisch kleinen Fallzahl oder des Beziehens klinischer Daten aus Akten können also nicht endgültig ausgeschlossen werden. Deshalb sei noch einmal auf die als Einzelmerkmale signifikanten, wegen ihrer Korrelation mit den vier Hauptkriterien jedoch entbehrlichen "Nebenkriterien" hingewiesen, die sich in anderen Studien eventuell mehr durchsetzen könnten (Tabelle 15, Seite 47).

Trotz all dieser Unsicherheiten sind multivariate Analysen für die dermatopathologische Differentialdiagnose notwendig. Die Anwendbarkeit solcher statistischer Methoden wurde auch am Beispiel der Untersuchung zur Prognose des malignen Melanoms demonstriert (66). Sie bieten sich immer dann an, wenn möglichst objektiv untermauert werden soll, welchem Kriterium (unter Berücksichtigung seiner Korrelation mit anderen Kriterien) bei einer schwierigen Entscheidung erfahrungsgemäß der Vorzug gegeben werden soll. Das soll aber nicht heißen, daß die restlichen Merkmale neben diesem Vorzugskriterium bei der Diagnose gänzlich zu vernachlässigen wären. Könnte sich doch der Fall ergeben, daß sich in einer anderen, vielleicht umfangreicheren Fallstudie als der unsrigen für eines unserer "Nebenkriterien" kein überlegenes und korrelierendes Vertreterkriterium findet. Durch dieselben statistischen Methoden würde es dort dann möglicherweise zu einem "Hauptkriterium" erwählt. Auf alle Fälle würde es sich lohnen, die unsrige mit anderen Dermatofibrosarcoma-protuberans-Statistiken zu vergleichen, auch wenn sie nicht von genau denselben Vorbedingungen ausgehen.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, histologische und klinische Kriterien zur Unterscheidung von Dermatofibrosarcoma protuberans und atypischem Histiozytom zu ermitteln. Die Kriterien sollten dabei unter Berücksichtigung ihrer Korrelationen zueinander nach ihrer erfahrungsmäßigen Gewichtigkeit eine Abstufung erhalten.

50 Fälle von Dermatofibrosarcoma protuberans wurden 109 Fällen von großen und zellreichen benignen fibrösen Histiozytomen gegenübergestellt. Univariate statistische Analyseverfahren, wie der Chi-Quadrat-Test und der Student-t-Test, errechneten die differentialdiagnostisch brauchbaren Merkmale. Das multivariate Verfahren der Diskriminanzanalyse verglich anschließend ihre Bedeutsamkeit. Am meisten unterscheidungskräftig waren dabei folgende vier Kriterien:
Storiforme oder faszikuläre ("Fischgrät"-)Architektur, Fehlen von Skleroseherden und Lokalisation am Rumpf wiesen auf Dermatofibrosarcoma protuberans, während unspezifisch-kleinwirbeliger oder leiomyom-ähnlicher Aufbau, viele Skleroseherde und Lokalisation an einer Extremität beim Histiozytom typisch waren. Eine korrekte Klassifizierung war dabei in 89.6 % der Fälle möglich.

Alle anderen, für sich allein statistisch signifikante Kriterien korrelierten mit diesen vier Kriterien so stark, daß sie in der vorliegenden Fallstudie zur genaueren Klassifizierung nicht beitragen konnten.

Der Autor will die Problematik der angewandten statistischen Methoden nicht verschweigen. Er ist aber dennoch der Meinung, damit eines der wenigen wissenschaftlich brauchbaren Werkzeuge zur Abstufung oder Wertung biologischer Merkmale demonstriert zu haben.

A B B I L D U N G E N

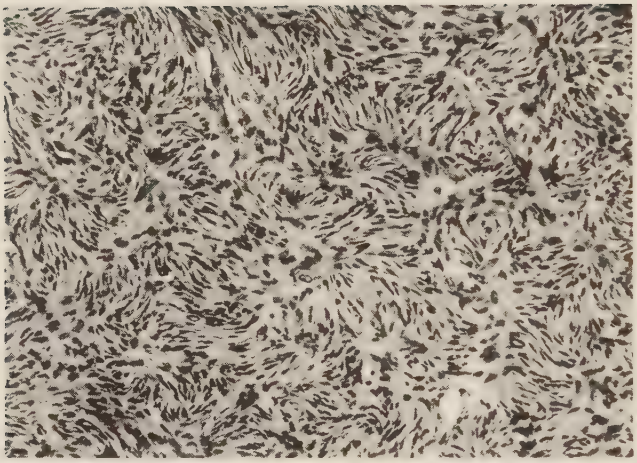


Bild 1 a. Dermatofibrosarcoma protuberans. Typischer storiformer Aufbau mit Sternzentren und Palisadenmuster.

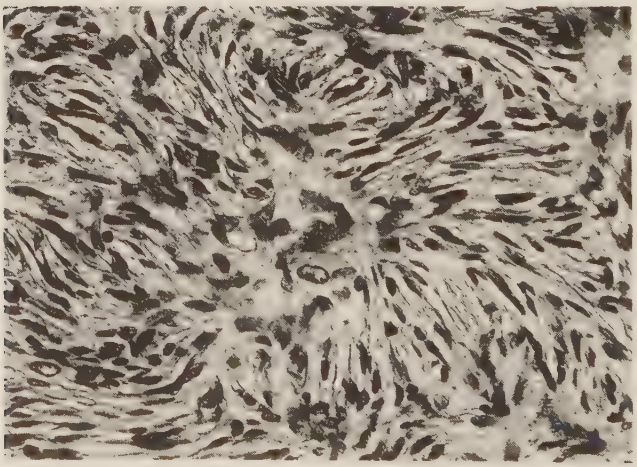


Bild 1 b. Dermatofibrosarcoma protuberans. Große fibroblastische Zellen als Zentren für wie Radspeichen angeordnete kleinere Fibrozyten (hohe Vergrößerung).

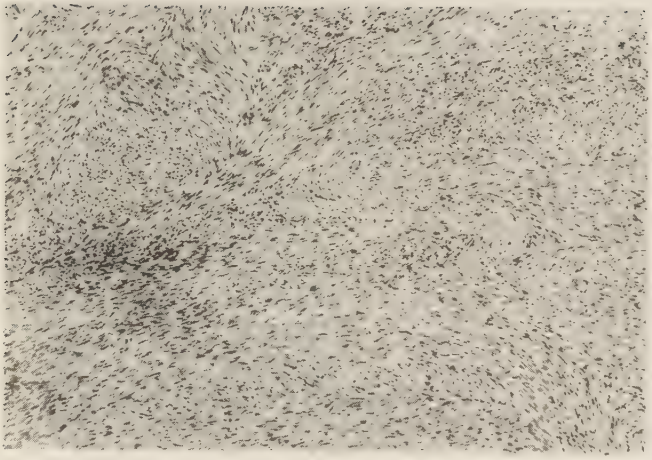


Bild 2 a. Dermatofibrosarcoma protuberans. Typisches Fibrosarkom-ähnliches "Fischgrät-"Muster.

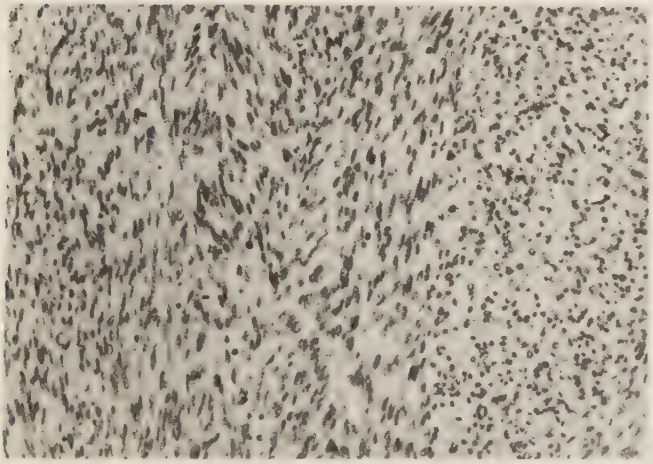


Bild 2 b. Dermatofibrosarcoma protuberans. Lange Faszikel in ähnlicher Verlaufsrichtung (hohe Vergrößerung)

Bild 3 a. Histiozytom. Leiomyom-ähnlicher Aufbau mit kurzen, scharf begrenzten, oft senkrecht zueinander stehenden Faszikeln.

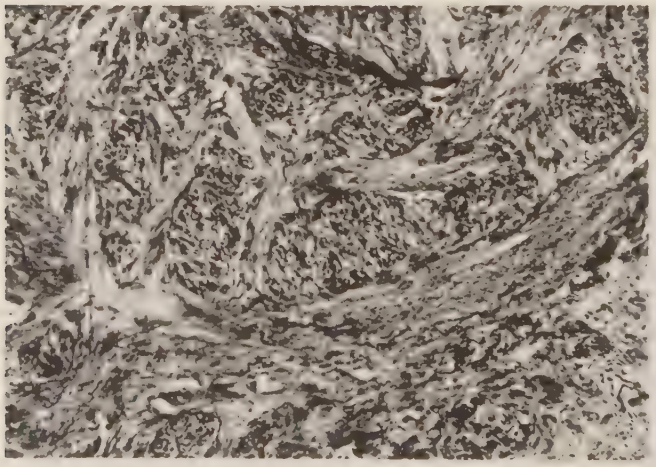


Bild 3 b. Leiomyom. Die Faszikel sind einem typischen Histiozytom vergleichbar.

Bild 4. Histiozytom. Kleinwirbeliger Aubau ohne eindeutige Sternzentren oder Palisadenmuster.

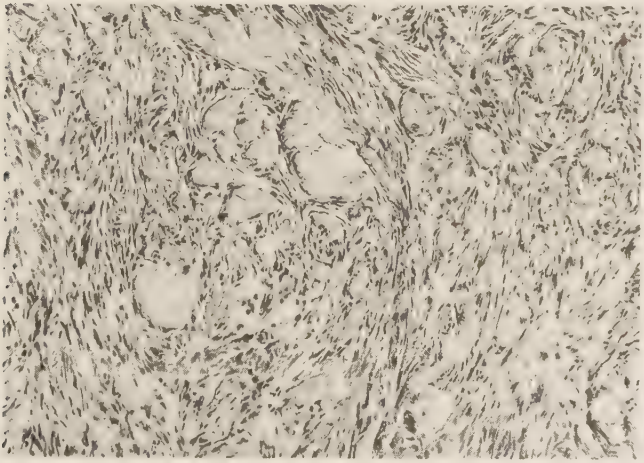


Bild 5. Histiozytom. Skleroseherde zentral im Tumor.

6 LITERATUR

LITERATUR

1. Ackermann, A. D., Niven, J., Grant-Kels, J. M.: Differential Diagnosis in Dermatopathology.
Lea and Febinger, Philadelphia, 1982.
2. Bandmann, H.-J.: Ein Beitrag zur morpholoischen Pathologie des Dermatofibroma lenticulare bzw. des Histiozytoms.
Arch. klin. exp. Derm. 204: 584 - 603, 1957.
3. Barr, R. J., King, D. F.: The Significance of Pseudoinclusions within the Nuclei of Melanocytes of Certain Neoplasms.
In Ackermann, A. B.: Pathology of Malignant Melanoma.
Masson Publishing USA, New York, 1981.
4. Barr, R. J., Morales, R. V., Graham, J. H.: Desmoplastic Nevus.
Cancer 46: 557 - 564, 1980.
5. Bedi, T. R., Pandhi, R. K., Bhutani, L. K.: Multiple Palmoplantar Histiocytomas.
Arch. Dermatol. 112: 1001 - 1003, 1976.
6. Belaich, S., Civatte, J., Bouvalet, D., Banzet, P., Frileux, J.-J., Scholtes, Ch.: Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand de la Verge.
Ann. Dermatol. Venerol. (Paris) 105: 331 - 332, 1978.
7. Bhagavan, B. S., Dorfmann, H. D.: The Significance of Bone- and Cartilage Formation in Malignant Fibrous Histiocytoma of Soft Tissue.
Cancer 49: 480 - 488, 1982.
8. Biersack, H. J., Rodermund, O.-E., Meurin, G., Winkler, C.: Radiophosphor-Test bei Präkanzerosen und malignen Tumoren der Haut.
Hautarzt 27: 133 - 136, 1976.
9. Breining, H., Karlhoff, B.: Histiozytom.
Med. Welt 24: 6 - 8, 1973.
10. Burgdorf, W. H. C., Kusch, S. L., Nix, T. E., Pitha, J.: Progressive Nodular Histiocytoma.
Arch. Dermatol. 117: 644 - 64, 1981.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

23. Fretzin, D. F., Esterly, N. B.: The Fibromatoses.
In Moschella, S.: Dermatology Update (1982).
Elsevier, New York, 1982.
24. Galosi, A., Pullmann, H., Steigleder, G. K.: In Vitro Examination of Cell Proliferation in Dermatofibroma and the Overlying Epidermis.
Arch. Dermatol. Res. 266: 51 - 57, 1979.
25. Goette, D. K., Helwig, E. B.: Basal Cell Carcinomas and Basal Cell Carcinoma-like Changes Overlying Dermatofibromas.
Arch. Dermatol. 111: 589 - 592, 1975.
26. Hajdu, S. I.: Pathology of Soft Tissue Tumors.
Lea and Febinger, Philadelphia, 1979.
27. Hashimoto, K., Brownstein, M. H., Jakobiec, F. A.: Dermatofibrosarcoma Protuberans. A Tumor with Perineural and Endoneural Features.
Arch. Dermatol. 110: 874 - 885. 1974.
28. Hausner, R. J., Vargas-Cortez, F., Alexander, R. W.: Dermatofibrosarcoma Protuberans with Lymph Node Involvement.
Arch. Dermatol. 114: 88 - 91, 1978.
29. Hödl, St.: Metastasierendes atypisches Fibroxanthom oder malignes fibröses Histiozytom.
Arch. Dermatol. Res. 273: 25 - 35, 1982.
30. Holzmann, H., Hassenpflug, K.-H., Beikirch, B.: Zur Frage der Wesensunterschiede von Histiozytom und Dermatofibrom.
Zeitschr. für Haut- und Geschlechtskr. XL: 89 - 95, 1966.
31. Hundeiker, M.: Klinische Diagnose häufiger Hauttumoren.
Der Hautarzt 27: 574 - 578, 1976.
32. Jacyk, W. K., Pasnikowski, T.: Dermatofibrosarcoma of the Face.
Dermatologica 155: 45 - 49, 1977.
33. Jost, J. O., Bünte, H., Senftleben, E., Clemens, M., Schwering, H.: Periphere Weichteiltumoren.
Dtsch. med. Wschr. 105: 341 - 346, 1980.
34. Kahn, L. B., Saxe, N., Gordon, W.: Dermatofibrosarcoma Protuberans with Lymph Node and Pulmonary Metastases.
Arch. Dermatol. 114: 599 - 601, 1978.

35. Klaus, S. N., Winkelmann, R. K.: The Enzyme Histochemistry of Nodular Subepidermal Fibrosis.
Brit. J. Derm. 78: 398 - 402, 1966.
36. Kleinhans, D.: Zytometrische DNS-Bestimmungen an Zellen des Dermatofibrosarcoma protuberans.
Arch. Derm. Forsch. 252: 63 - 68, 1975.
37. Klingmüller, G., Müllejans, N.: Über Mastzellen im Dermatofibrom.
Arch. klin. exp. Derm. 236: 229 - 237, 1970.
38. Köbberling, J.: Der prädiktive Wert diagnostischer Maßnahmen.
Dtsch. med. Wschr. 107: 591 - 595, 1982.
39. Korting, G. W.: Dermatologie in Praxis und Klinik.
G. Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1981.
40. Levan, N. E., Hirsch, P., Kwong, M. Q.: Pseudosarcomatous Dermatofibroma.
Arch. Derm. 88: 276 - 280, 1963.
41. Lever, W. F., Schaumburg-Lever, G.: Histopathology of the Skin.
J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1983.
42. Mackenzie, D. H.: The Differential Diagnosis of Fibroblastic Disorders.
Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1970.
43. Maddox, J. C., Evans, H. L.: Angiosarcoma of Skin and Soft Tissue - A Study of Forty-Four Cases.
Cancer 48: 1907 - 1921, 1981.
44. De Marignac, L. E., Kapanci, Y.: Histiocytomes fibreux malins.
Schweiz. med. Wschr. 112: 1881 - 1888, 1982.
45. McPeak, C. J., Cruz, T., Nicastri, A. D.: Dermatofibrosarcoma Protuberans - An Analysis of 86 Cases, Five with Metastasis.
Annals of Surgery 166: 803 - 815, 1967.
46. Meister, P., Höhne, N., Konrad, E., Eder, M.: Fibrous Histiocytoma - An Analysis of the Storiform Pattern.
Virchows Arch. A 383: 31 - 41, 1979.

47. Meister, P., Konrad, E., Höhne, N.: Incidence and Histological Structure of the Storiform Pattern in Benign and Malignant Fibrous Histiocytomas.
Virchows Arch. A 393: 93 - 101, 1981.

48. Meister, P., Konrad, E., Krauss, F.: Fibrous Histiocytoma - A Histological and Statistical Analysis of 155 Cases.
Path. Res. Pract. 162: 361 - 379, 1978.

49. Meister, P., Konrad, E., Nathrath, W., Eder, M.: Malignant Fibrous Histiocytoma: Histological Patterns and Cell Types.
Path. Res. Pract. 168: 193 - 212, 1980.

50. Meister, P., Walcher, K., Grabiger, A.: Desmoidfibrom.
Münch. med. Wschr. 115: 2025 - 2032, 1973.

51. Metz, G.: Dermatofibrosarcoma protuberans im Kindesalter.
Der Hautarzt 29: 435 - 438, 1978.

52. Mihatsch-Konz, B., Schaumburg-Lever, G., Lever, W. F.: Ultrastructure of Dermatofibroma.
Arch. Derm. Forsch. 246: 181 - 192, 1973.

53. Morman, M. R., Lin, R.-Y., Petrozzi, J. W.: Dermatofibrosarcoma Protuberans Arising in a Site of Multiple Immunisations.
Arch. Dermatol. 115: 1453, 1979.

54. Niemi, K. M.: The Benign Fibrohistiocytic Tumors of the Skin.
Acta dermatoven. 50, suppl. 63: 56 - 62, 1970.

55. Nödl, F.: Endotheliome der Haut.
Der Hautarzt 29: 68 - 73, 1978.

56. O'Brien, Stout: Malignant Fibrous Xanthomas.
Cancer 17: 1450 - 1455, 1964.

57. Okun, M. R., Edelstein, L. M.: Gross and Mikroscopic Pathology of the Skin.
Dermatopathology Foundation Press, Boston, 1976.

58. Orfanos, C. E., Lämmer, D.: Retikulohistiozytäre Tumoren der Haut.
Der Hautarzt 31: 297 - 307, 1980.

59. Ozzello, L., Hamels, J.: The Histiocytic Nature of Dermatofibrosarcoma Protuberans. Tissue Culture and Electron Microscopic Study.
Am. J. Clin. Pathol. 65: 136 - 148, 1976.

60. Paniago-Pereira, C., Maize, J. C., Ackerman, A. B.:
Nevus of Large Spindle and/or Epitheloid Cells (Spitz's Nevus).
Arch. Dermatol. 114: 1811 - 1823, 1978.

61. Pinkus, H., Mehregan, A. H.: A Guide to Dermatohistopathology.
Appleton-Century-Crofts, New York, 1981.

62. Rentiers, P. L., Montgomery, H.: Nodular Subepidermal Fibrosis (Dermatofibroma versus Histiocytoma)
Arch. Derm. Syph. 59: 568 - 583, 1949.

63. Roberts, J. T., Byrne, E. H., Rosenthal, D.: Familial Variant of Dermatofibroma with Malignancy in the Proband.
Arch. Dermatol. 117: 12 - 15, 1981.

64. Santa Cruz, D. J., Kyriakos, M.: Aneurysmal Fibrous Histiocytoma of the Skin.
Cancer 47: 2053 - 2061, 1981.

65. Schmoeckel, C., Albini, A., Krieg, T.: The Fibroblastic Origin of Dermatofibrosarcoma Protuberans - Ultrastructural Investigations of Tumor Cells in Vivo and in Vitro.
(noch unveröffentlicht)

66. Schmoeckel, C., Bockelbrink, A., Bockelbrink, H., Braun-Falco, O.: Low- and High-Risk Malignant Melanoma - Two Multivariate
Europ. J. Cancer Clin. Oncol. 19: 237 - 243, 1983.

67. Schmoeckel, C., Braun-Falco, O., Burg, G.: Das atypische Fibroxanthom.
Der Hautarzt 31: 213 - 215, 1980.

68. Schneider, I., Galosi, A., Steigleder, G. K.: Histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Histiozytom.
Arch. Dermatol. Res. 267: 47 - 60, 1980.

69. Shapiro, L., Brownstein, M. H.: Dermatofibrosarcoma Protuberans.
In Andrade, R., Gumport, S. L., Popkin, G. L., Rees, T. D.: Cancer of the Skin, Vol. 2.
Saunders Company, Philadelphia, 1976.

70. Smith, J. L.: Tumors of the Corium.
In Helwig, E. B., Mostofi, F. K.: The Skin.
Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1971.

71. Staindl, O., Zelger, J.: Thabdomyosarkom der Haut.
Der Hautarzt 28: 574 - 577, 1977.
72. Starink, Th. M., Hausman, R., Van Delden, L., Neering, H.:
Atypical Fibroxanthoma of the Skin.
Brit. J. Derm. 97: 167 - 177, 1977.
73. Stevanović, D. V.: Fibrosarcoma of the Skin.
Dermatol. Monatsschr. 165: 104 - 115, 1979.
74. Taylor, H. B., Helwig, E. B.: Dermatofibrosarcoma Protuberans
- A Study of 115 Cases.
Cancer 15: 717 - 724, 1962.
75. Vilanova, J. R., Flint, A.: The Morphological Variations of
Fibrous Histiocytoma.
Journal of Cutaneous Pathology 1: 155 - 164, 1974.
76. Weber, L., Meigel, W. N.: Nature of Collagen in Dermato-
fibrosarcoma Protuberans.
Arch. Dermatol. Res. 265: 55 - 62, 1979.
77. Weber, U., Müller, K.: Periphere Weichteiltumoren.
G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1983.
78. Weise, H.-J.: Das klinische und feingewebliche Bild des
Histiozytoms.
Zeitschr. für Haut- und Geschlechtskr. XXV: 288 - 296, 1958.
79. Weiss, S. W., Enzinger, F. M.: Malignant Fibrous Histio-
cytoma - An Analysis of 200 Cases.
Cancer 41: 2250 - 2266, 1978.
80. Winkelmann, R. K.: Cutaneous Syndromes of Non-X Histio-
cytosis.
Arch. Dermatol. 117: 667 - 672, 1981.
81. Wolff, H. H., Braun-Falco, O.: Das benigne Riesenzell-
synovaliom.
Der Hautarzt 23: 499 - 508, 1972.
82. Yaghmai, I.: Angiographic Features of Fibromas and Fibro-
sarcomas.
Radiology 124: 57 - 64, 1977.

L E B E N S L A U F D E S A U T O R S

Am 20. Juli 1957 wurde ich in Augsburg geboren.

1963 - 68	Besuch der Hans-Adlhoch-Volksschule Augsburg
1968 - 77	Besuch des Neusprachlichen Peutingergymnasiums Augsburg
1977	Abitur
1977 - 83	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1979	Physikum
1970, 1982, 1983	Erster, zweiter und dritter Teil der ärztlichen Prüfung (Staatsexamen)
27.10.1983	Erwerbung der ärztlichen Approbation